Coordonator

Mihai Dan Datcu

CONFRUNTĂRI CLINICE

Cazuri comentate

JUNIMEA

Scanned with OKEN Scanner

Coordonator

Mihai Dan Datcu

CONFRUNTĂRI CLINICE

Cazuri comentate

Scanned with OKEN Scanner

Maestrului nostru,
Prof. Dr. Constantin I. Negoiță
OMAGIU

Scanned with OKEN Scanner

Coordonator

Mihai Dan Datcu

CONFRUNTĂRI CLINICE

Cazuri comentate

JUNIMEA
IAȘI - 2003

Scanned with OKEN Scanner

Tehnoredactare: ***Dr. Antoniu Petriş***

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
DATCU, MIHAI DAN
Confruntări clinice –cazuri comentate/ Mihai Dan Datcu – Iaşi: Junimea, 2003
ISBN 973-37-0907-7

61

Toate drepturile sunt rezervate autorilor şi Editurii Junimea.
Nici o parte a acestui volum nu poate fi reprodusă, în nici o formă, fără permisiunea scrisă a autorilor şi a Editurii Junimea.

© Editura JUNIMEA, Iaşi – ROMÂNIA,
Bd. Carol I, nr.3-5, cod 700506,
tel./fax: 0232-410427

Scanned with OKEN Scanner

LISTA AUTORILOR

Codrina Ancuţa, asistent universitar,
Medic primar reumatolog
Clinica de Reumatologie şi Recuperare Medicală
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi.

Ileana Antohe, şef lucrări nursing, doctor în medicină,
Medic primar medicină internă
Clinica I Medicală Cardiologică "C.I. Negoiţă"
Spitalul Universitar Clinic de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi.

Viviana Aursulesei, asistent universitar,
Medic primar medicină internă şi specialist cardiolog
Clinica I Medicală Cardiologică "C.I. Negoiţă"
Spitalul Universitar Clinic de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi.

Irina Buhăescu, asistent universitar,
Medic specialist medicină internă şi nefrologie
Clinica IV Medicală Nefrologie
Spitalul "C. I. Parhon" Iaşi.

Rodica Chiriac, prof. univ, doctor în medicină,
Medic primar reumatolog
Clinica de Reumatologie şi Recuperare Medicală
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi.

Diana Cimpoeşu,
Medic primar medicină de urgenţă,
Unitatea de Primire Urgenţe
Spitalul Universitar Clinic de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi.

Adriana Ciornohuz, asistent-cercetător
Medic specialist reumatologie
Clinica de Reumatologie şi Recuperare Medicală
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi.

Irina Costache, şef lucrări, doctor în medicină,
Medic primar medicină internă şi cardiologie
Clinica I Medicală Cardiologică "C.I. Negoiţă" Iaşi
Spitalul Universitar Clinic de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi.

Scanned with OKEN Scanner

Adrian Covic, conf. univ., doctor în medicină,
Medic primar medicină internă şi nefrologie
Clinica IV Medicală Nefrologie
Spitalul "C. I. Parhon" Iaşi.

Maria Covic, prof. univ., doctor în medicină,
Medic primar medicină internă şi nefrologie
Clinica IV Medicală Nefrologie
Spitalul "C. I. Parhon" Iaşi.

Daniela Crişu, asistent universitar,
Medic specialist cardiologie
Clinica I Medicală Cardiologică "C.I. Negoiţă"
Spitalul Universitar Clinic de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi.

Mihai Dan Datcu, prof. univ., doctor în medicină,
Medic primar medicină internă şi cardiologie
Clinica I Medicală Cardiologică „ C.I. Negoiţă"
Spitalul Universitar Clinic de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi.

Georgeta Datcu, prof. univ., doctor în medicină,
Medic primar medicină internă şi cardiologie
Clinica I Medicală Cardiologică „ C.I. Negoiţă"
Spitalul Universitar Clinic de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi.

Ion Fermeşanu, asistent universitar,
Medic primar medicină internă
Clinica I Medicală Cardiologică"C.I. Negoiţă"
Spitalul Universitar Clinic de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi.

Laura Florea, asistent universitar,
Medic primar medicină internă şi specialist nefrologie
Clinica IV Medicală Nefrologie
Spitalul "C. I. Parhon" Iaşi.

Paul Gusbeth – Tatomir, asistent universitar
Medic specialist medicină internă şi nefrologie
Clinica IV Medicală Nefrologie
Spitalul "C. I. Parhon" Iaşi.

Scanned with OKEN Scanner

Dan Iliescu, asistent universitar,
Medic specialist cardiolog
Clinica I Medicală Cardiologică "C.I. Negoiță"
Spitalul Universitar Clinic de Urgențe "Sf. Spiridon" Iași.

Anca Negrescu, medic primar medicină internă,
Clinica I Medicală Cardiologică "C.I. Negoiță"
Spitalul Universitar Clinic de Urgențe "Sf. Spiridon" Iași.

Antoniu Petriș, asistent universitar, doctor în medicină,
Medic primar cardiolog
Clinica I Medicală Cardiologică "C.I. Negoiță"
Spitalul Universitar Clinic de Urgențe "Sf. Spiridon" Iași.

Liliana Rusu, asistent universitar,
Medic specialist medicină internă
Clinica I Medicală Cardiologică "C.I. Negoiță"
Spitalul Universitar Clinic de Urgențe "Sf. Spiridon" Iași.

Liviu Segall, asistent universitar,
Medic primar medicină internă și specialist nefrologie
Clinica IV Medicală – Nefrologie
Spitalul "C. I. Parhon" Iași.

Carol Stanciu, prof. univ., doctor în medicină
Medic primar medicină internă și gastroenterologie
Institutul de Hepatologie și Gastroenterologie Iași.

Maria Stoenescu, asistent universitar,
Medic primar medicină internă și specialist cardiolog
Clinica I Medicală Cardiologică "C.I. Negoiță"
Spitalul Universitar Clinic de Urgențe "Sf. Spiridon" Iași.

Anca Trifan, conf. univ, doctor în medicină,
Medic primar medicină internă și gastroenterologie
Institutul de Hepatologie și Gastroenterologie Iași.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Cuvânt înainte 13

Boli cardiovasculare

1. Cardiomiopatie alcoolică 15
Mihai Dan Datcu, Ileana Antohe
2. Pericardită fibroasă constrictivă (tuberculoasă).
Enteropatie exudativă cu pierdere de proteine (secundară) 25
Mihai Dan Datcu, Maria Stoenescu
3. Infarct miocardic acut şi lupus eritematos sistemic 33
Georgeta Datcu, Irina Costache
4. Transpoziţia corectată de vase mari 43
Georgeta Datcu, Liliana Rusu, Irina Costache
5. Torsada vârfurilor 51
Mihai Dan Datcu, Dan Iliescu, Diana Cimpoeşu
6. Boala nodului sinusal 61
Mihai Dan Datcu, Ion Fermeşanu, Ileana Antohe
7. Disecţia de aortă ascendentă 71
Mihai Dan Datcu, Maria Stoenescu, Cristina Ciucă
8. Tromboembolism pulmonar acut în ultimul trimestru de sarcină 79
Mihai Dan Datcu, Ileana Antohe
9. Embolie pulmonară repetitivă şi adenocarcinom renal stâng.
Tromboză de venă renală stângă şi venă cavă inferioară 91
Mihai Dan Datcu, Viviana Aursulesei
10. Cor triatriatum sinistrum 99
Mihai Dan Datcu, Maria Stoenescu
11. Feocromocitom si neurofibromatoză Recklinghausen 105
Georgeta Datcu, Daniela Crişu
12. Hipertensiunea arterială - mască a panarteritei nodoase 113
Georgeta Datcu, Mihai Dan Datcu, Ileana Antohe, Viviana Aursulesei
13. Hiperaldosteronism primar.
Hipertensiune arterială secundară. Diabet zaharat tip 2 133
Georgeta Datcu, Anca Negrescu
14. Coarctaţie de aortă abdominală 143
Mihai Dan Datcu, Maria Stoenescu

Scanned with OKEN Scanner

15. Displazia arterială multiplă 151
Georgeta Datcu, Viviana Aursulesei,
Mihai Dan Datcu
16. Hipertensiune arteriala renovasculară
Hipertensiune arterială secundară 165
Mihai Dan Datcu, Georgeta Datcu, Antoniu Petriş, Viviana Aursulesei
17. Tromboză de by-pass ilio-femural - tromboliza in situ 173
Mihai Dan Datcu, Antoniu Petriş
18. Flebotromboză subclavio-axilară dreaptă "de efort" 183
Mihai Dan Datcu, Ion Fermeşanu, Viviana Aursulesei
19. Flebotromboză paraneoplazică gamba dreaptă.
Neoplasm pancreatic corporeo-caudal 193
Georgeta Datcu, Anca Negrescu
20. Sindrom Raynaud de cauză rară 199
Mihai Dan Datcu, Viviana Aursulesei, Anca Trifan, Sultana Mihailovici

Boli renale

21. Nefropatia ischemica prin stenoza aterosclerotica a arterelor renale
cauza de insuficienta renala progresiva la varstnic 209
Liviu Segall Adrian, Maria Covic
22. Nefropatia diabetică 215
Liviu Segall, Adrian Covic, Maria Covic
23. Sindrom Goodpasture 221
Irina Buhăescu, Adrian Covic, Maria Covic
24. Nefropatia lupică 231
Laura Florea, Adrian Covic. Maria Covic
25. Glomerulonefrită membranoasă idiopatică 239
P.Gusbeth- Tatomir, Adrian Covic, Maria Covic

Boli digestive

26. Cancer de colon 247
Anca Trifan, Carol Stanciu
27. Cancerul gastric 257
Carol Stanciu, Anca Trifan
28. Pancreatită acută 267
Carol Stanciu, Anca Trifan

Scanned with OKEN Scanner

Boli reumatologice

29. Manifestări osoase în sarcoidoză 279
Codrina Ancuța, Adriana Ciornohuz, Rodica Chiriac
30. Mielom multiplu 285
Codrina Ancuța, Adriana Ciornohuz, Rodica Chiriac
31. Osteonecroza aseptică de cap femural de etiologie rară 291
Codrina Ancuța, Rodica Chiriac
32. Lupus eritematos sistemic cu manifestări articulare și neuropsihice. Sindrom antifosfolipidic secundar 297
Codrina Ancuța, Adriana Ciornohuz, Rodica Chiriac

Scanned with OKEN Scanner

CUVÂNT INAINTE

În urmă cu două decenii, regretatul Prof. dr. Constantin I. Negoiță ar fi dorit să scrie o carte medicală altfel de cum se scrisese până atunci și anume doar din experiența proprie, afirmând că "întotdeauna diagnosticul începe și se termină la pacient".

Iată că astăzi, o astfel de carte a reușit să vadă lumina tiparului.

Cititorul va găsi în paginile actualului volum prezentarea unui număr de 32 de cazuri clinice, pe care le-am considerat interesante și mai ales utile pentru practica medicală zilnică, insistând la fiecare în mod special asupra etapelor de diagnostic, a raționamentului clinic obligator, a aportului diferitelor metode moderne de investigație cât și a conduitei terapeutice adecvate.

Și, tocmai pentru a menține caracterul integrativ al medicinii interne, într-o perioadă a "ultraspecializărilor" cazurile prezentate se adresează unor domenii variate: cardiologie, nefrologie, boli digestive sau reumatologie.

Sperăm și dorim ca vechea idee a Maestrului, materializată de noi, cei care i-am urmat să aibă succesul scontat.

Mulțumim pe această cale bolnavilor noștri, tuturor colaboratorilor care au contribuit la realizarea prezentului material, cu o mențiune specială pentru dr. Antoniu Petriș, asistent universitar Clinica I Medicală Cardiologică, pentru efortul și entuziasmul cu care s-a implicat inclusiv în activitatea de tehnoredactare.

Adresăm de asemenea mulțumiri Editurii Junimea Iași pentru solicitudinea și profesionalismul manifestat.

Prof. dr. Mihai Dan Datcu

Iași, 1 noiembrie 2003

Scanned with OKEN Scanner

1 CARDIOMIOPATIE ALCOOLICA

Mihai Dan Datcu, Ileana Antohe

V.N., sex masculin, 48 ani, din Iasi, internat pentru prima dată în clinica noastră în iunie 1997. Din antecedentele heredo-colaterale citäm ca o informaţie importantă faptul că ambii părinţi au decedat în jurul vârstei de 70 de ani prin afecţiuni ce par a fi de natură cardiovasculară. Bolnavul este salariat la fabrica de bere "Zimbru" Iasi şi declară uşor, în timpul interviului, un consum de bere de 5 litri/zi. Cunoaştem echivalenţele alcoolului pur (80 g alcool = 1 litru de vin sau = 2 litri de bere sau = 200 ml de spirtoase) şi făcând traducerea cantităţii în bere, reiese un consum zilnic de 200g alcool.

Iată deci că locul de muncă, în această situaţie devine un factor de risc important !

Boala a debutat brusc în mai 1997 printr-o scurtă pierdere a stării de conştienţă urmată de hemipareză dreaptă. Internat într-o clinică de neurologie, se afirmă diagnosticul de accident vascular embolic, fiind depistată cu această ocazie, pentru prima dată fibrilaţia atrială. Supus tratamentului anticoagulant (după ce tomografia computerizată cerebrală confirmă accidentul ischemic cerebral) se produce o ameliorare netă, importantă a fenomenelor neurologice. Din iunie 1997 apare ca un simptom nou afirmat de bolnav, o dispnee de efort cu caracter progresiv, motiv pentru care se internează în clinica noastră.

Examenul fizic

Sunt semne moderate de insuficienţă cardiacă congestivă şi anume:

- cianoza extremităţilor şi a buzelor;
- edeme retromaleolare bilaterale;
- raluri subcrepitante la ambele baze pulmonare;
- preferă poziţia şezândă din cauza dispneei;
- jugularele sunt turgescente gradul II (semnul Lewis);
- hepatomegalie dureroasă la 4 cm sub rebordul costal..

Din punct de vedere al statusului hemodinamic constatäm:

- TA 140/80 mmHg;
- ECG - ritm cardiac neregulat (fibrilaţie atrială cu frecvenţa ventriculară medie 150/min);
- puls periferic 120/min (deficit de puls 30/min).

Dintre investigaţiile efectuate menţionäm ca importante:

Scanned with OKEN Scanner

- electrocardiograma (nr. 4786/6 iunie 1997): fibrilație atrială cu fvm 140-150/min, axa QRS +50°, subdenivelarea segmentului ST 1 mm și unde T negative în V4 -V6 (fig. 1.1);

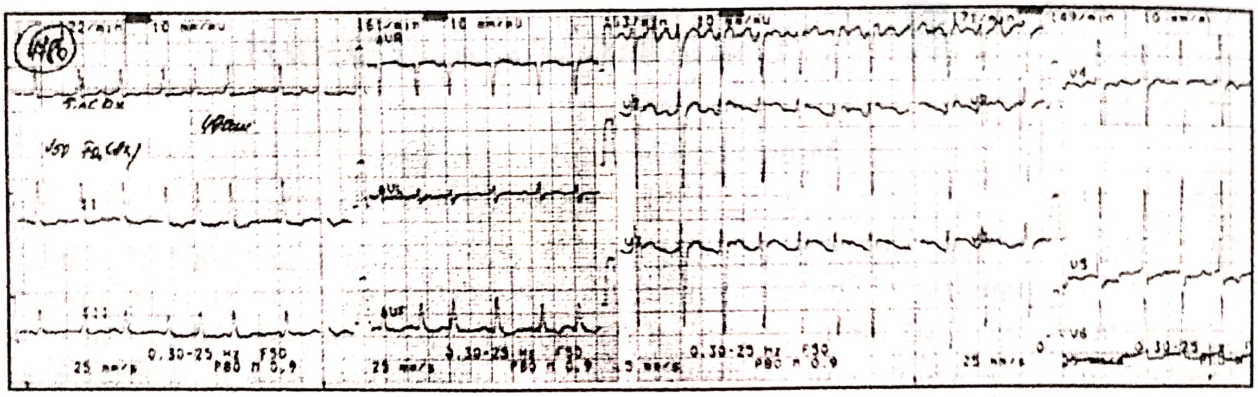


Fig. 1.1. ECG - Fibrilația atrială cu fvm 140-150/min, AQRS +50^0, subdenivelarea segmentului ST 1 mm și unde T negative mici în V_4-V_6.

- radiografia toracică ne arată un ICT 0,57, fără o configurație particulară a cordului și cu transparență pulmonară obișnuită (fig. 1.2).

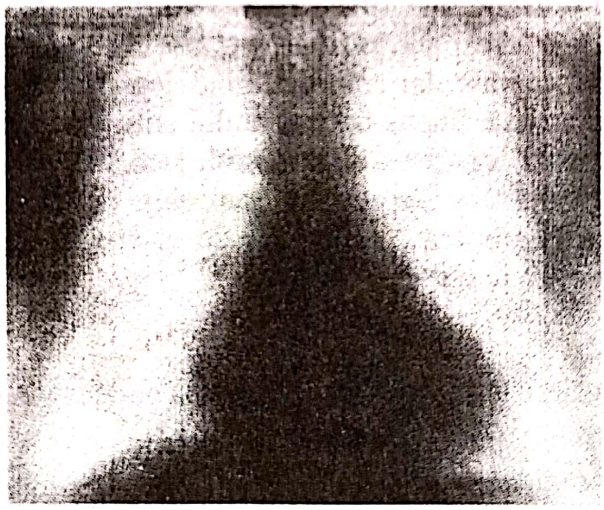


Fig. 1.2. Radiografie toracică (ICT 0.57).

- ecocardiografia aduce mai multe informații interesante:
  - diametrul aortei normal (24 mm la inel, 28 mm după inel);
  - septul interventricular 12 mm (la limita superioară);
  - ventriculul stâng 58 mm (dilatat);
  - atriul stâng 70 mm (mult dilatat);
  - fracția de ejecție 35% (scăzută, pledează pentru o disfuncție sistolică importantă);
  - diametrul telediastolic al VS 58-60 mm (mărit);

Scanned with OKEN Scanner

- diametrul telesistolic al VS 47 mm;
- hipokinezie difuză moderată;
- valvele (Ao, pulmonară, mitrală, tricuspidă de aspect ecocardiografic normal).

Din analizele biochimice efectuate amintim: funcţia renală normală (uree 40 mg%, creatinină 1,2 mg%,); glicemie 70 mg%; Na 130 mEq/l, K 4,2mEq/l; colesterol 185 mg%; gamaglutamiltranspeptidaza (γGT) interpretată de noi ca marker al consumului de alcool 180 UI/l, celelalte enzime hepatice normale (TGP 18 UI, TGO 12 UI); bolnavul nu are icter (bilirubină totală normală).

După prezentarea acestor date credem că diagnosticul final pozitiv spre care ne-am orientat nu poate fi eronat:

- *CARDIOMIOPATIE DILATATIVĂ (ALCOOLICĂ)*
- *FIBRILAŢIE ATRIALĂ PERMANENTĂ*
- *INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ CONGESTIVĂ (CLASA III NYHA)*
- *HEMIPAREZĂ DREAPTĂ (POSTACCIDENT VASCULAR CEREBRAL EMBOLIC).*

În privinţa conduitei terapeutice, au existat câteva aspecte discutabile:

1.Cardioversia electrică - da/nu. S-a optat pentru temporizare din trei motive:

-accidentul vascular embolic recent (1 lună)

-markerii consumului de alcool prezenţi (risc la cardioversie pentru apariţia tulburărilor de ritm ventricular)

-cardiomegalie (ICT 0,57) şi în special dimensiune importantă a atriului stâng (70 mm).

2. Tratamentul anticoagulant este necesar de continuat şi există argumente pentru aceasta (AS mare, accidentul embolic recent, evoluţia progresivă constantă a fenomenelor neurologice spre ameliorare).

3. De etapă, până la deciderea cardioversiei, se menţine digitalizarea cronică în ambulator (in special pentru controlul frecvenţei).

Bolnavul revine la primul control în septembrie 1997 şi la examenul fizic observat cu această ocazie remarcăm:

- persistenţa dispneei de efort şi a palpitaţiilor;
- dispare dispneea de decubitus;
- edemele retromaleolare sunt absente;
- ascultaţia pulmonară este normală;
- bolnavul este în fibrilaţie atrială 100 /min cu puls periferic 90 /min şi TA 140/80 mmHg;
- jugulare sunt turgescente gradul II;

Scanned with OKEN Scanner

- ficatul s-a redus la 2 cm sub rebord, dar se menţine dureros.

Este interesant de remarcat că: bolnavul, declarativ a redus consumul de alcool la 50 g de alcool/zi şi că au dispărut toate manifestările neurologice (respectiv semnele clinice ale hemiparezei drepte).

Dintre investigaţiile de laborator efectuate la acest control atrag atenţia radiografia toracică aproape nemodificată (ICT 0.56), electrocardiograma nemodificată (fibrilaţie atrială cu fvm 100 /min şi modificări staţionare ale fazei terminale) şi regresiunea moderată (putem spune aproape insignifiantă) a dimensiunilor cavităţilor cordului cu menţinerea hipokineziei moderate şi difuze a ventriculului stâng.

Gamaglutamiltranspeptidaza (γGT), considerată de noi aşa cum deja am menţionat, marker important al consumului de alcool, a regresat mult, la 55ui /l fiind astfel un martor obiectiv al consumului redus declarat de bolnav. Tratamentul anticoagulant oral (trombostop 3-4 mg/zi alternativ) a fost corect urmat de bolnav, dovadă indicele de protrombină la internare 40%.

Menţinem acelaşi diagnostic (vezi mai sus) dar renunţăm la aspectul neurologic, dată fiind completa dispariţie a semnelor neurologice de hemipareză dreaptă.

Se practică cardioversia electrică a fibrilaţiei atriale după încărcare 7 zile cu 1000 mg Cordarone zilnic. Se aplică 1 şoc electric extern de 200 J după 15 mg de Diazepam i.v. Se obţine ritm sinusal stabil, fără extrasistolie atrială sau ventriculară şi fără tendinţă la bradicardie, cu PR normal. Se continuă profilaxia aritmiei cu Amiodaronă (Cordarone) 200 mg /zi 5 zile pe săptămână.

Se întrerupe tratamentul anticoagulant oral (după 5 luni de administrare continuă).

Bolnavul revine la un nou control în iulie 1998 (la 14 luni de la descoperirea accidentului vascular embolic şi descoperirea fibrilaţiei atriale cronice şi la 10 luni de la cardioversie).

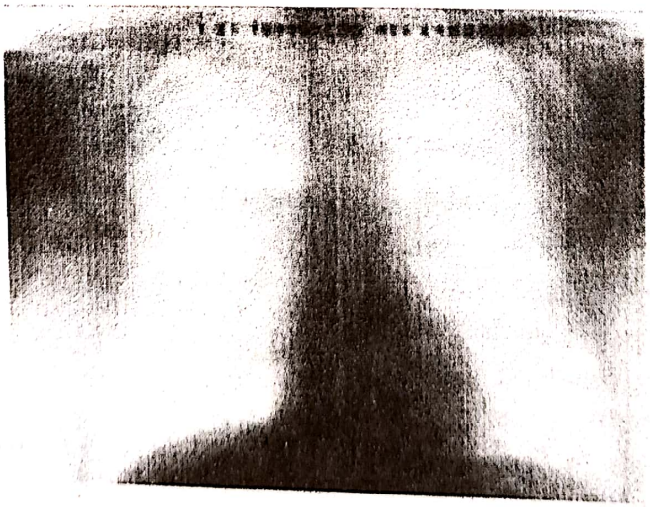


Fig. 1.3. Radiografie toracică normală (ICT 0.44).

Scanned with OKEN Scanner

El a întrerupt complet (declarativ) consumul de alcool, are dispnee la eforturi deosebite, examenul fizic este normal, este în ritm sinusal 60 /min, ficatul este la rebord, ICT s-a normalizat (0,44), electrocardiograma este normală, ecocardiografic dimensiunile cavităţilor s-au redus (excepţie AS 54 mm), FE s-a normalizat (50%), kinetica VS normală; γGT 36 ui /l.

Se recomandă continuarea profilaxiei cu amiodaronă 200 mg/zi 5 zile pe săptămână.

Un nou control în noiembrie 2000 ne arată un pacient în stare clinică foarte bună cu ECG normală în RS cu frecvenţa 62 /min, ICT 0.44, AS 52 mm, kinetică normală.

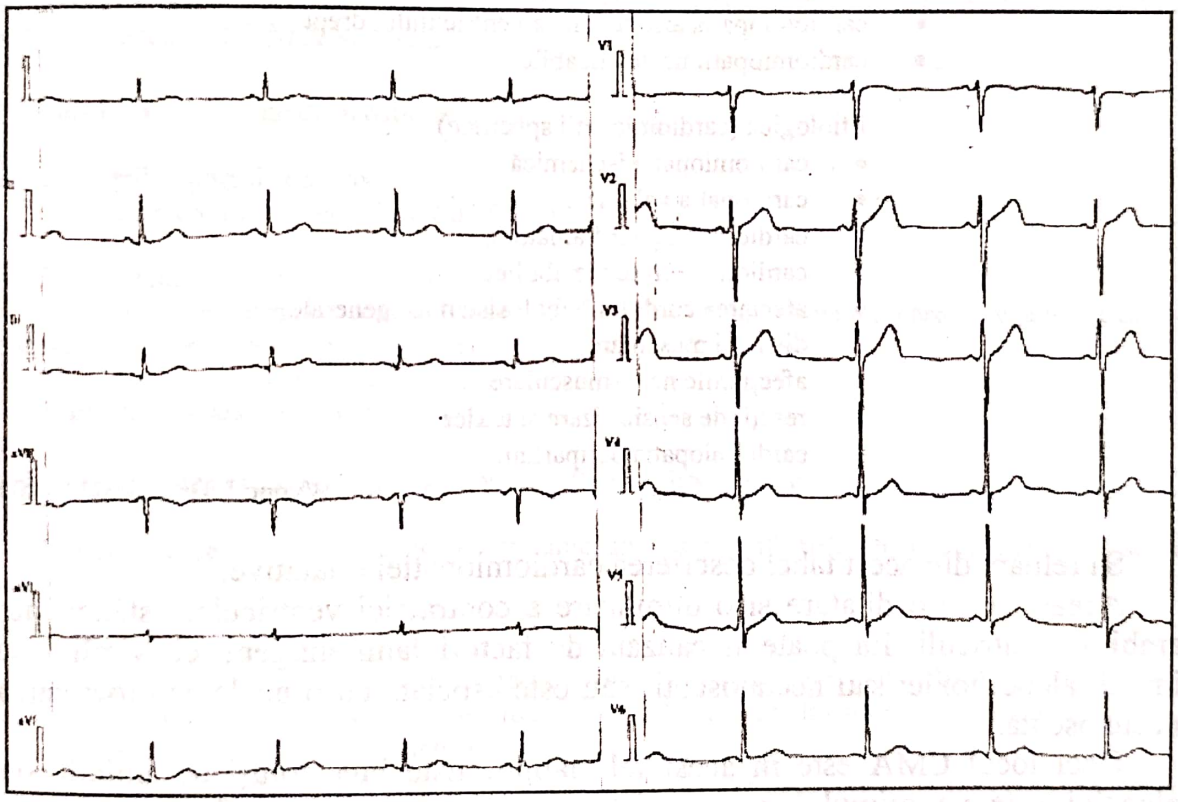


Fig. 1. 4. ECG - Ritm sinusal 6o/min morfologie normală.

Cazul, aşa cum a fost prezentat, este foarte încurajator.

Credem că ar fi util de discutat următoarele probleme:

1. Cardiomiopatia alcoolică, locul ei în patologie, criteriile de diagnostic.
2. Tratamentul anticoagulant de durată în astfel de cazuri: cât timp ? poate fi întrerupt ? cine ne ajută în această decizie ?
3. Tratamentul antiaritmic: durata lui, amploarea lui, supravegherea lui.
4. Paradoxul alcoolului în patologia cardiovasculară.

Scanned with OKEN Scanner

1. Cardiomiopatia alcoolică (CMA),
Locul ei în patologie şi criteriile de diagnostic

CMA face parte din cardiomiopatiile dilatative şi credem că aici este momentul să amintim clasificarea OMS a cardiomiopatiilor, publicată în Circulation 93:841, 1996.

Tabel 1.1. Clasificarea cardiomiopatiilor

Funcţional:
- dilatative
- hipertrofice
- restrictive
- cardiomiopatia aritmogenă a ventriculului drept
- cardiomiopatii neclasificabile

Etiologică (cardiomiopatii specifice)
- cardiomiopatia ischemică
- cardiopatia valvulară
- cardiomiopatia inflamatorie
- cardiomiopatiile metabolice
- afectarea cordului în boli sistemice generale
- distrofii musculare
- afecţiunile neuromusculare
- reacţii de sensibilizare şi toxice
- cardiomiopatia peripartum

Wynne J, Braunwald E, 2001.

Să reluăm din acest tabel descrierea cardiomiopatiei dilatative.

Aceasta este o dilatare şi o diminuare a contracţiei ventriculare stângi sau a ambilor ventriculi. Ea poate fi cauzată de factori familiali/genetici, virali şi/sau imuni, alcool/toxici sau necunoscuţi; sau este asociată cu o boală cardiovasculară necunoscută.

Deci locul CMA este în acest fel stabilit. Este bine totuşi de amintit, deşi alcoolul este pe primul loc, că există şi alte substanţe cu efect toxic asupra miocardului:

Tabel 1.2. Substanţe cu efect toxic miocardic

Alcool (etil)	5 fluorouracil
Interferon	Amfetamina
Methysergid	Catecolamine
Paracetamol	Cobalt
Rezerpina	Cloroquin
Ciclofosfamida	

Bristow M R, 2001

Scanned with OKEN Scanner

CMA, ca urmare a consumului de alcool, nu este singura manifestare a acestuia. Mai pot fi: hipertensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, moartea subită, aritmii de orice fel dar şi manifestări hematologice, psihice, hepatice. Din populaţia adultă se consideră că 10% sunt consumatori mari ("*heavy users*") de alcool. Mecanismele prin care alcoolul produce leziuni miocardice sunt:

- efect direct al alcoolului şi metaboliţilor săi;
- efect nutriţional, în special în asociere cu deficitul de tiamină;
- efectele toxice produse de aditivele din băuturile alcoolice.

Este evident că medicul practician are nevoie de nişte criterii simple pentru a-şi apropia mai uşor acest diagnostic în practica zilnică.

Reproducem de aceea criteriile pe care profesorul nostru (C. I. Negoiţă) le-a imaginat legat de CMA şi anume:

Tabel 1.3. Criterii de diagnostic în CMA

I. Criterii majore de diagnostic:
1. Consum cronic (>5 ani) şi excesiv (>80g /zi alcool);

2. Existenţa:
a) insuficienţei cardiace congestive caracterizate prin stază viscerală, cardiomegalie cu ICT > 0.50, volum şi presiune telediastolice mărite, fracţie de ejecţie scăzută;
b) tulburare de ritm sau de conducere;
3. Excluderea altor etiologii;

4. Pozitivitatea markerilor biologici: γGT >40 ui/l, VEM >92 μc.

5. Retrocedarea tabloului clinic, a cardiomegaliei, a modificărilor hemodinamice prin sevraj etanolic.

II. Criterii minore de diagnostic
1. Stigmate de etilism cronic (eritroza feţei, tremurături, manifestări psihice);
2. Alte afecţiuni specifice etilismului cronic (ciroza hepatică, polineuropatia, pancreatita);
3. Vârsta sub 50 ani (criteriu relativ);
4. Modificări electrocardiografice (alungirea QT, "*spinous T*");
5. Lipsa durerii anginoase (excepţie angina vasospastică);
6. Coronare permeabile (coronarografie);
7. Creşterea Ig A, absenţa anticorpilor serici antimiocardici.

după C.I. Negoiţă, 1976, revizuit 1993

În faţa unor asemenea pacienţi cu cardiomiopatie dilatativă toxică (de natură alcoolică) există câţiva predictori ai evoluţiei nefavorabile:

- dimensiunile şi funcţia ventriculului stâng, fiind vorba evident de o disfuncţie sistolică importantă;
- caracteristicile clinice (consumul de alcool, alte organe afectate);
- teste de laborator (amploarea modificărilor markerilor biologici ai consumului, funcţia hepatică);

Scanned with OKEN Scanner

- monitorizarea hemodinamică cu atât mai mult cu cât se poate asocia cu un sindrom de debit cardiac scăzut cu prognostic infaust;
- explorarea funcţiilor cordului (în special volumele cavităţilor în sistolă şi diastolă, fracţia de ejecţie, fracţia de scurtare).

2. Durata tratamentului anticoagulant în cazul prezentat

Este evident că ne aflăm în faţa unei cardiomegalii de durată neprecizată, complicată cu o tulburare de ritm atrial (fibrilaţie), care la rândul ei a produs embolie cerebrală cu hemipareză dreaptă. Indicaţia tratamentului anticoagulant este certă. Întrebarea este - cât timp?

Am opiniat la o durată de 5-6 luni din următoarele motive:

- dimensiunea AS s-a redus progresiv;
- atriul stâng nu a părut ocupat de tromboză nici septală nici parietală (din păcate urechiuşa stângă nu a fost explorată prin ecografie transesofagiană);
- manifestările neurologice au retrocedat până la dispariţie;
- cardiomegalia s-a redus la dimensiuni normale;
- prelungirea iraţională a tratamentului anticoagulant introduce un factor de risc inacceptabil în condiţiile evoluţiei favorabile a bolnavului.

3. Tratamentul antiaritmic

De la bun început a fost aleasă ca medicaţie antiaritmică amiodarona şi tratamentul a fost condus după regulile clasice: doza de încărcare (în timpul administrării ei aproximativ 20% din bolnavi pot reveni la ritmul sinusal) apoi doza de întreţinere.

Durata tratamentului poate fi foarte lungă, dar trebuie să gândim că:

- factorul etiologic (alcoolul) a dispărut (declaraţiile bolnavului au fost întărite de evoluţia concludent regresivă a nivelului γGT);
- dimensiunile atriului stâng au revenit spre normal;
- cardiomegalia s-a redus la normal (ICT 0,44);
- electrocardiograma este în limite absolut normale.

Credem că cea mai bună conduită în cazul de faţă este continuarea tratamentului antiaritmic cu doza de întreţinere stabilită până la revenirea totală la normal a dimensiunilor AS, în condiţiile în care sevrajul este total şi continuu.

4. Paradoxul alcoolului în patologia cardiovasculară

Este necesară o diferenţiere între:

- influenţa diferită a tipului de băutură alcoolică consumată (vin, bere, spirtoase) asupra afecţiunilor cardiovasculare;
- comportamentul diferit al afecţiunilor cardiovascul;are faţă de alcool (cardiopatia ischemică, accidentul vascular cerebral, cardiomiopatia dilatativă).

Scanned with OKEN Scanner

Atunci când parcurgem literatura medicală referitoare la alcool şi patologia cardiovasculară, autorii atrag atenţia asupra următoarelor aspecte:

- rolul protector al alcoolului;
- rolul alcoolului ca factor favorizant al unor afecţiuni cardiovasculare.

Să dezvoltăm pe rând cele două faţete:

a). Rolul protector al alcoolului

Studii populaţionale largi şi studii epidemiologice longitudinale demonstrează că riscul de moarte prin cardiopatie ischemică scade cu aproximativ 30-40% la cei ce consumă vin, în special vin roşu (Wollin SO) pentru că vinului roşu i se atribuie următoarele efecte:

- scade peroxidul plasmatic;
- scade oxidarea LDL;
- scade riscul de tromboză;
- scade nivelul fibrinogenului;
- scade agregarea plachetară.

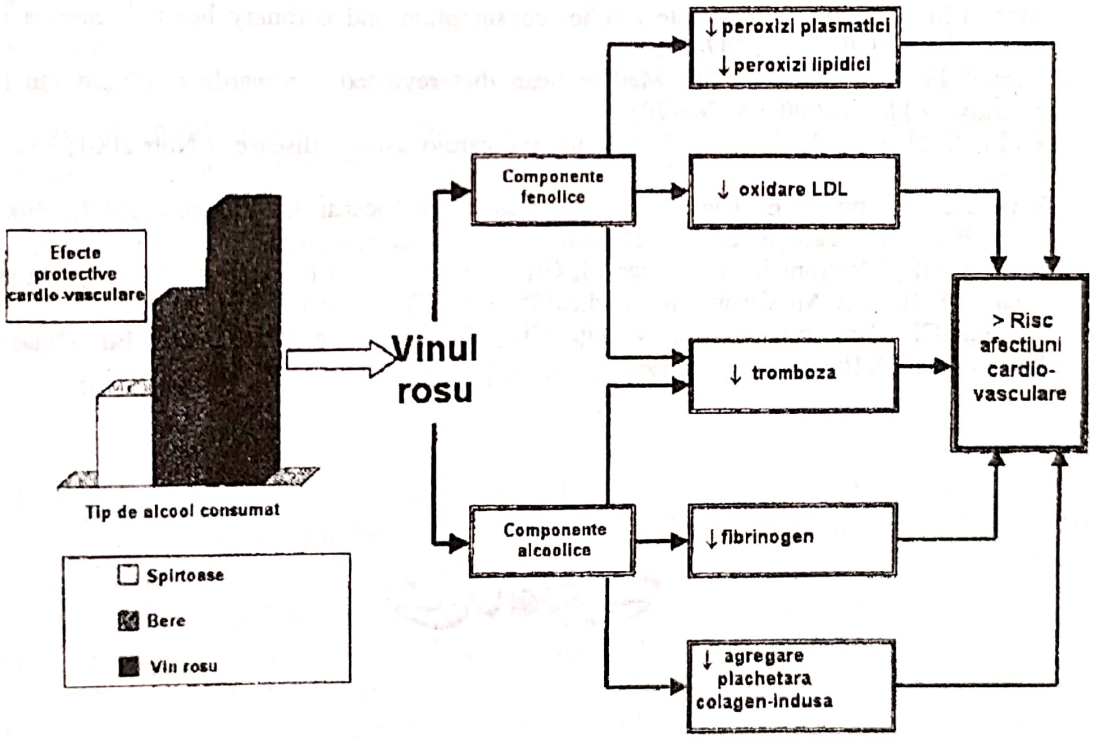


Fig. 1.5. Efectele consumului de vin roşu asupra riscului cardiovascular (după Wollin St D, Jones PJH. Alcohol, red wine and cardiovascular disease. J Nutr 2001; 131: 1401-1404). [5].

"Cu tot respectul pentru băutorii de bere" (Wollin) şi băuturi spirtoase, acestea nu par a produce aceleaşi efecte benefice. Poate că aici ar fi o parte a explicaţiei

Scanned with OKEN Scanner

paradoxului francez. Este cunoscut că mortalitatea prin cardiopatie ischemică în Franţa este un sfert faţă de cea din Marea Britanie. Au fost enumerate unele argumente pentru a justifica acest lucru (M. Law, N. Wald, BMJ 1999; 318: 1471):

- dieta mediteraneană predominant vegetariană;
- consumul la masă a 1-2 pahare de vin roşu;
- prevalenţa fumatului (aceeaşi la bărbaţi: aproximativ 30% în cele două ţări, dar net diferită la femei: 9% în Franţa, 30 % în Marea Britanie);
- dar şi declararea posibil necorespunzătoare a decesului prin cardiopatie ischemică în Franţa (M. Law, 1999).

b). Indiferent de tipul de alcool, cantităţile mici par a avea rol protector, în timp ce cantităţile mari ("*heavy users*") permit dezvoltarea mai frecventă a insuficienţei cardiace congestive, a tulburărilor de ritm, a accidentului vascular cerebral (Th. Truelsen: Stroke, 1998; 29: 2467-2472).

Bibliografie

1. Truelsen Th, Gronback M, Schnohr P, Boysen G. Intake of beer, wine and spirits and risk of stroke. The Copenhagen City Heart Study. Stroke 1998; 29: 2467-2472.
2. Law M, Wald N. Why heart disease mortality is low in France:the timelog explanation. BMJ 1999; 318: 1471-1476.
3. Hines LM, Rimm EB. Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review Postgrod Med J 2001; 77: 747-752.
4. Yarnell JWG, Evans AE. The Mediteranean diet revisited – towards resolving the French paradox. Q J Med 2000; 93: 783-785.
5. Wollin St D, Jones PJH. Alcohol, red wine and cardiovascular disease. J Nutr 2001; 131: 1401-1404.
6. Wynne J, Braunwald E. The cardiomiopathies and myocarditis. În Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease. 6th Edition, Harcourt International Edition, 2001.
7. Bristow MR, Mestroni L, Bohlmeier TJ, Gilbert EM. Dilated cardiomiopathies. În Hurst's the Heart. 10th Edition, Mc Grow –Hill Medical Publisher Division: 1947.
8. Negoiţă CI. Cardiomiopatii. În Negoiţă CI (sub red.). Clinică medicală. Ed. Didactică şi Pedagogică RA Bucureşti vol. I, 1995.

Scanned with OKEN Scanner

2 PERICARDITA FIBROASA CONSTRICTIVA (TUBERCULOASA) ENTEROPATIE EXUDATIVA CU PIERDERE DE PROTEINE (SECUNDARA)

Mihai Dan Datcu, Maria Stoenescu

Un bărbat de 37 de ani, H.A., cu F.O. 24228/2465, zidar, a fost internat în clinica noastră în octombrie 1996 pentru următoarele motive:

- edeme la membrele inferioare;
- dispnee de efort;
- dureri abdominale;
- diaree.

Din antecedente reţinem ca foarte importante următoarele informaţii:

- bolnavul a avut la 37 de ani o pleuropericardită bacilară (cu baciloscopie negativă) tratată cu tuberculostatice timp de 1 an;
- consumă aproximativ 100 g alcool /zi;
- de 2 ani au apărut scaune diareice (3-6 scaune pe zi) însoţite de dureri abdominale şi meteorism abdominal;
- de 5 luni apar edeme şi dispnee de efort;
- clismă baritată normală (în iunie 1996) efectuată în alt serviciu.

Examenul fizic

Bolnavul are 170 cm înălţime şi 71 kg cu edeme importante declive, la membrele inferioare, lombosacrate dar şi palpebrale. Abolirea murmurului vezicular şi matitate în 1/3 inferioară a hemitoracelui drept. Examenul cordului ne arată un pacient stabil hemodinamic cu frecvenţa ventriculară 80 /min, TA 120/70 mmHg, ritm în 3 timpi (zg 3 este situat în protodiastolă), jugularele sunt turgescente gradul I. Bolnavul are meteorism abdominal însoţit de dureri abdominale difuze, hepatomegalie 2 cm sub rebord, uşor sensibilă şi prezintă 3-6 scaune diareice pe zi.

Anamneza prezentată şi examenul fizic ne permit a avansa 3 ipoteze de diagnostic.

1. Tuberculoza ileocecală (acelaşi argument având în plus semnele importante din partea aparatului digestiv);
2. Posibil boala Crohn;

Scanned with OKEN Scanner

3.Pericardită constrictivă la un bolnav cu antecedente de pleuropericardită bacilară;

Am continuat investigaţiile pentru elucidarea afecţiunii digestive (începute, aşa cum am menţionat printr-o clismă baritată efectuată în alt aerviciu, clismă de aspect normal).

Se efectuează un tranzit intestinal care ne arată un aspect morfologic obişnuit al esofagului, stomacului, duodenului, jejunului, ileonului şi intestinului gros. Timp total de tranzit:

- 30 minute pentru esofag, stomac, duoden, jejun;
- circa 9 ore pentru intestin subţire;
- 24 de ore pentru intestin şi colon.

Persistând în diagnostic pentru ipoteza de tuberculoza digestivă se efectuează o rectosigmoidoscopie care ne arată ulceraţii cu dimensiuni variabile (0,2-0,5 mm) alternând cu zone de mucoasă normală care sângerează la atingerea cu rectoscopul.

Biopsia de mucoasă rectală prelevată cu această ocazie la 15 cm de la marginea anală pune în evidenţă leziuni de proctită cronică foliculoasă în faza activă.

Dintre investigaţiile efectuate (biochimice şi hematologice) atrag în special atenţia următoarele:

-proteine totale 47 g‰:
serine 15 g‰
alfa 1 3,4 g‰
alfa 2 7,4 g‰
beta 8,1 g‰
gamma 12,6 g‰
A/G =0,52
-gros 0,8 cc;
-TGO, TGP, GGT, colesterol total, bilirubină T normale;
-funcţia renală normală, cu examen de urină normal;
-Ht, Hb, fier seric în limite normale.

Radiografia toracică (cu raze dure) este normală (ICT 0.42) din punct de vedere al inimii, dar exista un revărsat lichidian pleural drept în cantitate medie.

Presiunea venoasă (jugulare gr. I, hepatomegalie sensibilă) = 180 mm H_2O.

La examenul ecocardiografic cavităţile cordului sunt normale, kinetica pare nemodificată, valvele sunt normale. Se observă ca pericardul pare imobil şi uşor îngroşat.

Electrocardiograma are modificări reduse ale fazei terminale.

Rejudecăm cazul şi reevaluăm informaţiile primite din partea examenului aparatului cardiovascular şi anume:

- edeme (prin hipoalbuminemie ?) dar însoţite de dispnee;
- presiunea venoasă 180 mmH_2O;
- jugulare turgescente (numai gradul I);
- fără cardiomegalie la radiografia toracică (ICT 0.42);
- ritm în 3 timpi la ascultaţia cordului (zgomot pericardic?);

Scanned with OKEN Scanner

- informaţia ecocardiografică a existenţei unui pericard îngroşat, imobil în special la nivelul atriului drept.

În urma acestor date, decidem efectuarea unui cateterism drept cu înregistrarea presiunilor în:

- artera pulmonară 26/17/15 mm Hg (sistolică, medie, diastolică);
-ventriculul drept 26/6 mm Hg cu presiunea terminal-diastolică în VD 16 mm Hg;
-atriul drept 13/9/6 mm Hg (fig 2.1.).

Analizând curbele de presiune din cele 3 locuri de înregistrare, regăsim cele mai importante semne ale hemodinamicii drepte în pericardita constrictivă şi anume:

- semnul rădăcinii pătrate sau semnul lui Bloomfield (prăbuşirea protodiastolică şi creşterea telediastolică a presiunii în ventriculul drept);

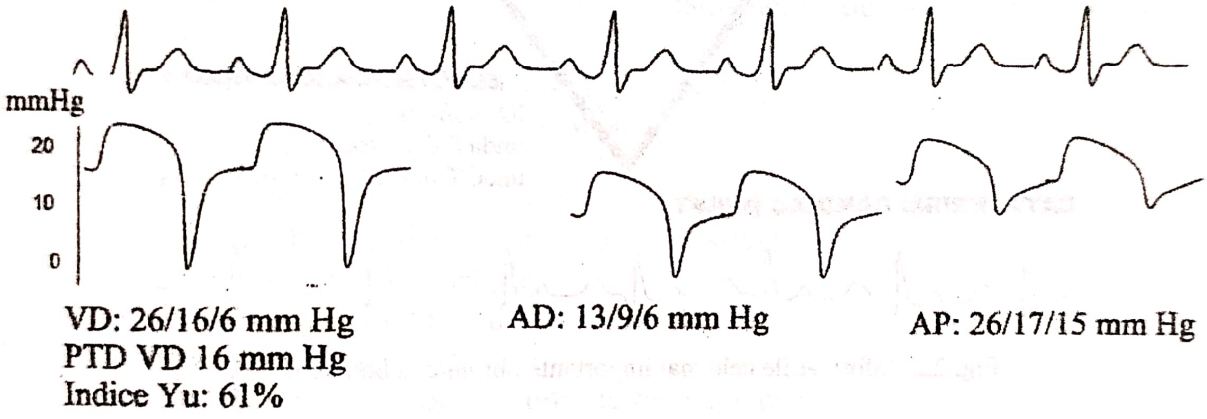


Fig. 2.1. H.A., m, 37 ani cateterism drept.

- egalizarea presiunilor diastolice în AP, VD, AD (semnul lui Barwell);
- indicele YU >30 % semn al constricţiei importante la care este supusă relaxarea diastolică a VD (indicele YU este aprecierea a cât % reprezintă PTDVD din înălţimea PS în VD în cazul nostru este 61%).

În faţa rezultatului indubitabil al cateterismului cardiac drept, diagnosticul nostru final este:

- *PERICARDITĂ CONSTRICTIVĂ FIBROASĂ (bacilară)*
- *ENTEROPATIE EXUDATIVĂ CU PIERDERE DE PROTEINE.*

Desigur, în faţa acestui caz, şi a dificultăţilor de a ajunge în final la un diagnostic pozitiv corect, credem că sunt necesare comentarii legate de aceste aspecte:

Scanned with OKEN Scanner

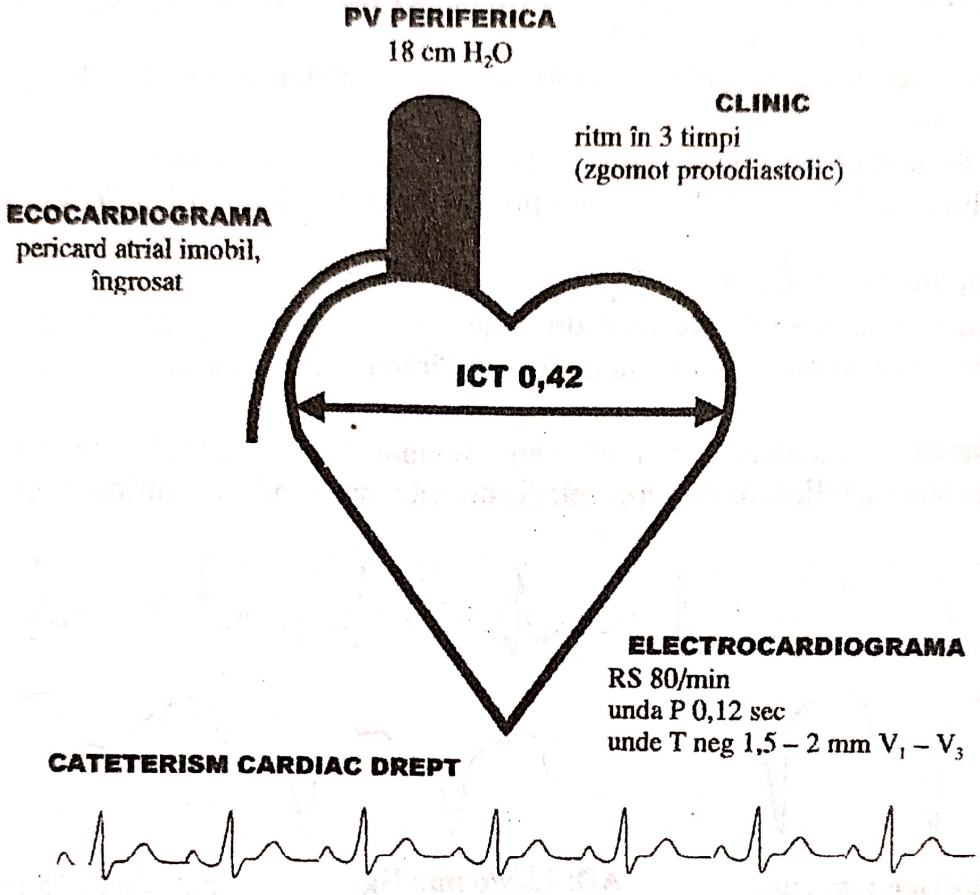


Fig. 2.2. Informaţiile cele mai importante obţinute la bolnavul H.A.

Comentarii:

1. Particularităţile cazului;
2. Asocierea enteropatiei exudative cu pierdere de proteine la o pericardită constrictivă şi particularităţile ei evolutive;
3. Abordare actuală a pericarditei constrictive.

1. Particularităţile cazului

Bolnavul este un bacilar şi faptul că a facut în timp o pericardită constrictivă fibroasă după o pleuropericardită de etiologie tuberculoasă tratată medicamentos timp de un an de zile nu trebuie să ne mire. Pericardita constrictivă este o boală progresivă şi în timpul evoluţiei naturale a bolii pot apare complicaţii în special din cauza stazei în teritoriul venei cave inferioare şi venei porte cum sunt:

- ciroza hepatică cu sindrom Friedl şi Pick;
- sindromul nefrotic;
- enteropatia exudativă cu pierdere de proteine.

Pot apare de asemenea simptome şi complicaţii legate de evoluţia strictă a leziunii pericardice, cu afectarea şantului atrioventricular şi a nodului sinusal:

- fibrilaţie atrială (30% din pacienţi);

Scanned with OKEN Scanner

- rulment diastolic mitral prin stenoză mitrală extrinsecă (constricție în șanțul atrioventricular);

- zgomotul pericardic audibil în protodiastolă ușor de confundat cu pocnitura (clacmentul) de deschidere a mitralei.

Faptul că bolnavul a făcut această complicație relativ rară (enteropatia exudativă) și multă vreme simptomele acestei complicații (diaree, dureri abdominale) au dominat scena clinică, au făcut ca adresabilitatea lui să fie deviată conform simptomelor și mult timp medicii au cercetat etiologia acestor simptome. Aparitia tardivă a dispneei, turgescenței jugularelor asociate unui cord de dimensiuni normale au îndreptat raționamentul și au permis stabilirea diagnosticului.

2. Enteropatia exudativă cu pierdere de proteine este, în timpul evoluției unei pericardite constrictive (fibroase sau calcare), o apariție posibilă.

Reamintim de aceea multiplele mecanismele ale apariției enteropatiei exudative și anume:

a. modificarea mecanismelor fiziologice:
-hipersecreție enzimatică;
-hipersecreție de mucus;
-accelerarea turnover-ului epitelial.

b. leziuni histologice ale mucoasei digestive:
-ulcerații epiteliale;
-atrofia vilozităților jejunale;
-procese inflamatorii.

c. tulburări în transportul limfatic realizate prin:
-supraîncărcare funcțională a reîntoarcerii limfatice
pericardita constrictivă;
cardiopatii cu predominență dreaptă;
fibroze hepatice;
leziuni portale.
-leziuni obstructive ale limfaticelor intestino-mezenterice:
-adenopatii mezenterice, bacilare, tumorale
(limfoame, metastaze ganglionare, tumori, leucoze)
-tumori abdominale care comprimă vasele limfatice de transport către cisterna Pequet
-mezenterite retractile.
-boli cu localizare în peretele intestinal
-limfangiectazia intestinală(boala Waldmann 1966):
-primitivă
-secundară(mult mai frecventă): boala Crohn, tumori intestinale,
-afectare intestinală în boli sistemice (sclerodermie, sarcoidoză).

d. alterarea permeabilității capilarelor sagvine consecutivă:
-unor procese de sensibilizare:infecții, purpură reumatoidă;

Scanned with OKEN Scanner

-unor depuneri patologice în pereţii capilari:amiloidoză, boală Waldenström.

Trebuie precizat că în afara acestor cauze numeroase, inclusiv hipoproteinemia persistentă poate afecta prin ea însăşi joncţiunile intercelulare şi troficitatea epiteliului intestinal, rezultînd astfel un adevărat cerc vicios greu influenţabil terapeutic.

În cazul prezentat credem că etiologia enteropatiei exudative a fost cu precădere constricţia pericardică, dar nu a putut fi exclusă nici existenţa unor adenopatii bacilare intra-abdominale, mezenterice.

În privinţa pericarditei constrictive aceasta a fost confirmată intraoperator(pericardiectomie clasică - Centrul de Cardiologie Cluj, prof. dr. Mircea Bărsan) cu evoluţie bună în postoperator.

3. Abordarea actuală în pericardita constrictivă

Sunt de discutat următoarele probleme:

a. Etiologia pericarditelor constrictive;
b .Pericardita efuziv constrictivă;
c. Ecocardiografia – aportul ei în diagnostic;
d. Investigaţia hemodinamică.

a. Etiologia pericarditelor constrictive este

-idiopatică 40%;
-post CABG 30%;
-bacilară 10%;
-indusă de radiaţii 5%;
-boli vasculare de colagen 5%;
-altele (maligne, uremice, purulente) 5%.

Parcurgerea atentă a acestor cifre ne arată trei lucruri importante:

- creşterea evidentă a pericarditei constrictive post pericardiotomie motivată de intervenţiile pe cord sau pe coronare: este necesar de accentuat asupra acestui fapt pentru ca atunci cînd ne aflăm în faţa unui bolnav operat pe cord în urmă cu ani, care se degradează hemodinamic şi în special când apar semne de stază în circulaţia periferică (jugulare turgescente, hepatomegalie dureroasă cu/fără ascită, edeme la membrele inferioare), înainte să ne gândim la o tromboză, colmatare a protezei sau degradare miocardică să avem în vedere posibilitatea existenţei/ apariţiei unei pericardite fibroase cu constricţie pericardică pentru a putea pune în mişcare arsenalul diagnostic cunoscut.
- reducerea importantă a frecvenţei pericarditelor constrictive de natură tuberculoasă (10%), expresie evidentă a scăderii incidenţei bolii sau cel puţin a stăpânirii ei prin medicaţie adecvată.

Scanned with OKEN Scanner

- menţinerea la un nivel relativ constant a etiologiei idiopatice (40%), şi când spunem aceasta ne gândim la serviciile dotate pentru a investiga profund o astfel de pericardită (este drept în principal efuzivă dar şi efuziv constrictivă) şi anume: pericardioscopie, biopsie miocardică, reacţii imunologice adecvate.

b. Pericardita efuziv constrictivă

Un numar important de pacienţi cu pericardită prezintă un sindrom care combină elemente de pericardită efuzivă (în cantitate redusă) şi tamponada cu constricţie cu evoluţie ce poate fi subacută şi adeseori cronică. Este posibil ca fenomenele inflamatorii să nu fie foarte evidente. Etiologia este diversă, dar cel mai frecvente sunt afecţiunile maligne, iradierea pentru afecţiuni maligne intratoracice şi tuberculoza. Diagnosticul poate fi dificil şi uneori sunt necesare puncţia pericardică (precauţie şi atenţie în timpul puncţiei din cauza cantităţii mici de lichid), iar uneori se poate ajunge la pericardiectomie cu biopsie pericardică.

c. Ecocardiografia – aport diagnostic

Tehnicile de diagnostic aduc uneori informatii nespecifice. Asa se întâmplă cu electrocardiograma, radiografia toracică (calcificările pericardice sunt de ajutor, dar ele apar tardiv şi într-un număr redus de cazuri).

Ecocardiografia poate avea, prin informaţii pe care le furnizează, un aport preţios în diagnostic pentru că arată:

- îngrosarea/ calcificarea pericardului (mai bine vizibilă la CT sau MRI);
- umplerea diastolică precoce proeminentă;
- deplasarea abruptă a septului interventricular în protodistolă;
- dilatarea venelor hepatice;
- distensia venei cave inferioare cu variatii respiratorii ("*inferior vena cava plethora*")
- scăderea inspiratorie a umplerii ventriculare stângi;
- limitarea umplerii ventriculare drepte în expir;
- creşterea undei velocitatii E mitrale cu mai mult de 25% în timpul expirului comparativ cu inspirul;
- decelerarea undei E mitrale este de obicei sub 160 ms;
- măsurarea velocităţilor venoase pulmonare cu ajutorul ecografiei transesofagiene, demonstrează variaţii respiratorii accentuate, mai importante chiar decât în tractul de umplere mitral.

Ecocardiografia cu măsurătorile de flux Doppler poate fi utilă în diferenţierea hemodinamică între restricţie şi constricţie

Un astfel de tabel al diagnosticului diferenţial între pericardtita constrictivă şi cardiomiopatia (CM) restrictivă este fără îndoială util.

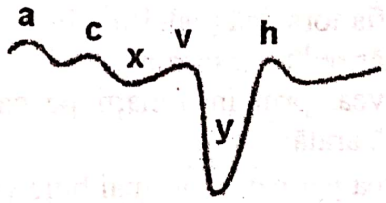
Scanned with OKEN Scanner

Tabel 2.1. Diagnostic diferenţial ecografic între pericardita constrictivă şi CM restrictivă.

Criterii	Pericardita constrictivă	CM restrictivă
• pericard îngroşat	Da	Nu
• pereţi ventriculari îngroşaţi	Nu	Da (infiltrare)
• flux hepatic retrograd crescut în inspir	Nu	Da
• flux hepatic retrograd crescut în expir	Da	Nu
• mărirea ambilor atrii	Nu	Da

d. Diagnosticul hemodinamic

Se recomandă înregistrarea simultană a presiunilor în cordul drept şi stâng (Kabbani SS, 2002). În mod caracteristic presiunea diastolică în atriul drept, ventriculului drept, capilarul pulmonar blocat (*pulmonary wedge pressure - PWP*) şi presiunea diastolică în ventriculul stâng sunt egale şi crescute aproximativ 15 – 25 mm Hg. Presiunea în atriul drept îmbracă aspectul constricţiei (unda negativa Y adâncă, asemănătoare curbei obţinute pe jugulogramă) (fig. 2.3).



semnul "radacinii patrate"

Fig. 2.3. Jugulograma în pericardita constrictivă.

Presiunea intraventriculară dreaptă înregistrează o prăbuşire marcată protodiastolică urmată de un platou ("*dip-platou*" sau semnul lui Bloomfield sau semnul rădăcinii pătrate) corespunzătoare umplerii ventriculare precoce şi rapide.

În concluzie - o boală fascinantă care poate ascunde multe capcane.

Bibliografie

1. Apetrei E. Ecocardiografie – Pericardita constrictivă. Ed. Medicală, Bucureşti 1990: 216.
2. Kabbani SS, LeWinter M. Pericardial disease. În Crawford MH DiMarco JP (sub red) Cardiology. Elsevier Science Limited 2002: chap 5, 15.1.
3. Spodick D. Pericardial diasease. În Braunwald E, Zipes DP, Libby P (sub red.). Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. WB Saunders Company 2001: 1823.
4. Hoit B. Diseases of the pericardium. În Hurst's. The Heart 2001: 2061.
5. Klein AL, Scalia GM. Diseases of the pericardium, restrictive cardiomyopathy and diastolic disfunction. În Topol EJ (sub red.). Textbook of cardiovascular medicine. Lippincott Raven 1998: 639.

Scanned with OKEN Scanner

3 INFARCT MIOCARDIC ACUT SI LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

Georgeta Datcu, Irina Costache

Prezentăm cazul pacientei E.I. în vârstă de 30 de ani, din Vaslui, care se internează în Clinica I Medicală Cardiologică în octombrie 1996, pentru următoarele motive: dureri la nivelul articulaţiei tibiotarsiene drepte însoţite de tumefacţie articulară şi a feţei dorsale a piciorului, cu roşeaţă, căldură locală şi impotenţă funcţională aproape completă.

Condiţii de viaţă şi muncă – pacienta este asistentă de farmacie, este nefumătoare şi nu consumă alcool.

A avut 2 sarcini soldate cu avort terapeutic.

Din istoricul bolii reiese faptul că pacienta a fost diagnosticată la vârsta de 15 ani (respectiv în 1981) cu lupus eritematos sistemic (diagnostic susţinut la momentul respectiv de date clinice – febră, artralgii, eritem "în aripi de fluture" la nivelul feţei şi paraclinic – celule lupice prezente, anticorpi antinucleari prezenţi). S-a instituit corticoterapie, în doză de 1mg/kgc/zi iniţial, cu scăderea ulterioară a dozei până la 10mg/zi (doza de întreţinere), tratament urmat de pacientă până în momentul actualei internări, cu o pauză însă nejustificată, de 8 luni, la vârsta de 18 ani. Dintre complicaţiile apărute pe parcursul evoluţiei menţionăm o pleurezie serofibrinoasă stângă, survenită în 1981 (la 18 ani în condiţiile întreruperii tratamentului), precum şi nefropatia lupică (apariţia albuminuriei), urmată după un an de apariţia insuficienţei renale cronice (creatinina serica 1.5 mg%, uree 50 mg%) şi a valorilor tensionale crescute (TA=160-170/100-105 mm Hg). Ultima schemă de tratament anterior internării: prednison 10 mg/zi, propanolol 120 mg/zi şi furosemid discontinuu (în funcţie de gradul retenţiei hidrosaline).

Examenul fizic efectuat în momentul internării evidenţiază următoarele aspecte:

- pacientă subfebrilă;
- tip constituţional normostenic (T= 161 cm, G= 64 kg, IMC=24 kg/m^2);
- telangiectazii şi eritroza pometilor;
- la nivelul articulaţiei tibiotarsiene drepte – tumefiere, roşeaţă, durere, căldură locală, impotenţă funcţională;
- ţesut muscular normoton, normokinetic;
- aparat respirator – normal clinic;

Scanned with OKEN Scanner

- la cord – ritm sinusal cu frecvenţa 80/minut, fără sufluri supraadăugate, zgomot II întărit în focarul aortei, artere periferice pulsatile, TA = 140/80 mm Hg.

Examenul clinic al aparatului digestiv şi uro-genital nu au oferit date patologice.

În acest moment ne aflăm în faţa unei paciente cu diagnostic cunoscut şi cert de lupus eritematos sistemic (LES), cu evoluţie de 15 ani, având drept complicaţii pleurezia serofibrinoasă stângă, nefropatia lupică şi insuficienţă renală cronică (IRC), a cărei reinternare a fost motivată de reapariţia simptomatologiei articulare.

Coroborând cu datele paraclinice, simptomatologia pacientei putea fi explicată în două moduri:

- un nou puseu evolutiv al colagenozei (pentru care pleda asocierea febrei moderate cu prezenţa sindromului biologic de inflamaţie – VSH crescut 110 mm/h, fibrinogen 490 mg%, leucocitoza 14500/mmc) sau a doua ipoteză,
- artrită prin depunere de cristale de acid uric (posibilă în contextul existenţei insuficienţei renale şi în condiţiile unei valori crescute ale acidului uric pe care o prezenta bolnava la momentul respectiv – 13,6 mg%).

Întrucât contextul clinic pleda mai mult pentru prima ipoteză, respectiv de reactivare a colagenozei, s-a optat pentru creşterea dozei de prednison de la 10 mg/zi la 30 mg/zi, menţinând în schema terapeutică betablocantul şi diureticul, asociere care controla eficient valorile tensionale.

La aproximativ 10 zile de la internare, pacienta prezintă o durere toracică anterioară, intensă, prelungită, rezistentă la antalgicele uzuale, cu durată de aproximativ o oră, însoţită de transpiraţii, paloare, scădere tensională (TAS 100 mm Hg).

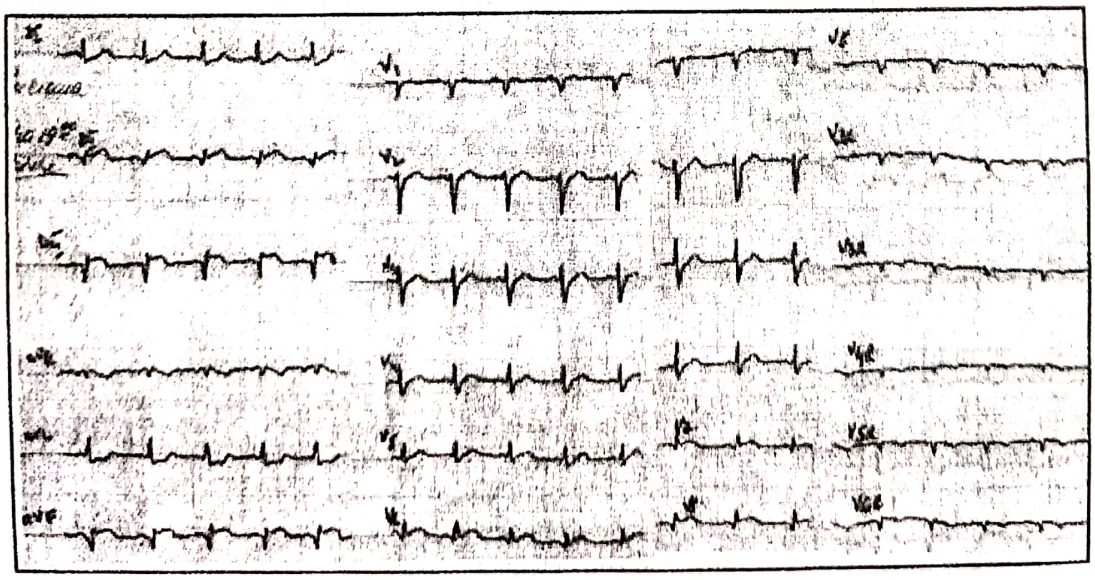


Fig. 3.1. Electrocardiograma 12 derivaţii, efectuată în momentul durerii anginose.

Scanned with OKEN Scanner

În fața acestei simptomatologii, ipotezele de diagnostic clinic au fost:

- pericardită lupică – posibilă în contextul bolii de bază; diagnosticul putea fi susținut clinic de caracterul durerii și scăderea TA, dar existau și argumente contra: lipsa frecăturii pericardice și faptul că tamponada pericardică (care ar fi explicat prăbușirea tensională) este rar întâlnită în pericardita din colagenoze, cu atît mai mult cu cît pacienta era sub tratament adecvat cu prednison. Ecocardiografia a exclus prezența lichidului pericardic.
- deși aparent puțin plauzibilă, a doua ipoteză de diagnostic a fost cea de sindrom coronarian acut, având în vedere caracterul durerii în contextul bolii de bază în cadrul căreia afectarea coronariană deși mai rară, e posibilă. Ipoteza a devenit certitudine, odată cu efectuarea electrocardiogramei care a evidențiat un aspect de infarct miocardic inferolateral stadiul electric acut (fig. 3.1). Diagnosticul a fost susținut de virajul enzimatic. Fără modificări de kinetică parietală decelabile ecocardiografic.

Evoluția sub tratament a fost favorabilă (fără repetarea durerii anginoase, fără tulburări de ritm). În paralel s-a continuat tratamentul colagenozei cu prednison.

Diagnosticul final la externare a fost:

- *LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC*
- *NEFROPATIE LUPICĂ*
- *INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ STADIUL II*
- *INFARCT MIOCARDIC INFERO-LATERAL ACUT.*

Problemele teoretice pe care le aduc în discuție acest caz sunt următoarele:

1) IMA la femei, insistând mai ales pe cauzele nonaterosclerotice.
2) Afectarea coronară în LES și implicit relația LES – ateroscleroză.

1) IMA la femei.

Infarctul miocardic acut (IMA) reprezintă cea mai importantă cauză de deces în populația țărilor industrializate, în diferitele statistici, decesul prin infarct fiind apreciat între 20 –25% din totalitatea deceselor.

Incidența maximă se situează în jur de 55 de ani pentru bărbați și în jur de 65 de ani pentru femei, cu ușoară tendință în ultimii ani de deplasare spre vârstele mai tinere, la ambele sexe, fapt explicat parțial prin apariția unor noi factori cu potențial etiologic, cum ar fi spre exemplu consumul de contraceptive, creșterea procentului de fumători în rîndul femeilor, modificarea unor obiceiuri alimentare etc.

Raportul pe sexe al IMA este de aproximativ 3:1 (bărbați/femei), cu largi variații care depind de decada de vârstă (4:1 pentru 50 –59 ani, 2:1 pentru 60-69 ani, 1:1 pentru 80 –90 ani , după Wright et al).

Scanned with OKEN Scanner

Incidenţa mai scăzută a IMA în rândul femeilor şi evoluţia oarecum diferită şi-ar găsi parţial explicaţia în profilul hormonal specific pînă la menopauză, precum şi în asocierea mai multor afecţiuni (comorbidităţi), care în final se constituie ca factori de risc.

Protecţia fiziologică conferită de acţiunea 17-beta estradiol asupra vaselor sanguine, existentă la femei de-a lungul întregii perioade fertile ar putea explica dezechilibrul constatat în incidenţa IMA le cele două sexe pînă la vârsta de 60 de ani.

De asemenea, un fapt care trebuie precizat este acela că apariţia unui IMA la femeile de vârstă tânără este datorat în cea mai mare parte unor cauze nonaterosclerotice (anomalii anatomice ale arterelor coronare, statusuri de hipercoagulabilitate legate de sarcină, vasculite cu afectare coronariană), spre deosebire de bărbaţi la care fumatul se pare că joacă în continuare rolul cel mai important în cadrul factorilor etiologici.

După menopauză, incidenţa IMA tinde să se egalizeze la cele două sexe, ateroscleroza instalându-se progresiv şi la femei, devenind cauza principală a bolii ischemice coronariene după această vârstă.

Legat de etiopatogenia IMA la femei, putem afirma că pe lîngă cauzele cunoscute, valabile pentru ambele sexe, există câteva particularităţi. Astfel, dintre numeroasele cauze non – aterosclerotice de IMA, câteva afectează predilect sexul feminin sau chiar sunt favorizate de anumite condiţii fiziologice sau patologice aparţinând exclusiv femeilor.

În general, s-a constatat că femeile diagnosticate cu sindroame acute coronariene – angină instabilă, infarct de miocard – sunt în medie mai în vârstă decât bărbaţii, prezintă mai multe afecţiuni comorbide şi primesc o medicaţie cardiacă mai bogată.

În esenţă, principalii factori etiopatogenici care pot fi şi trebuie luaţi în discuţie în cazul apariţiei IMA la femei se referă la:

- Încărcătura ereditară pe linie cardiovasculară;
- Existenţa frecvent în antecedentele personale patologice a unor afecţiuni ca: diabetul zaharat, HTA, insuficienţă cardiacă congestivă;
- Existenţa unor factori de risc coronarian consacraţi: fumatul, obezitatea, sedentarismul;
- Existenţa unor factori de risc proprii sexului feminin, cum ar fi consumul de contraceptive şi anularea efectului protector al estrogenilor în perioada postmenopauză;
- În rândul pacientelor cu migrenă s-au decelat o serie de factori de risc asociaţi posibilităţii de IMA şi anume:
  - consumul de sumatriptan (agonist selectiv al receptorilor serotoninei);
  - administrarea de ergotamină.

  Asocieri posibile infarctului de miocard la femei, descrise în literatură:

Scanned with OKEN Scanner

- tireotoxicoza - descărcările de hormoni tiroidieni cresc necesarul de oxigen al cordului şi pot avea şi acţiune vasospatică pe coronare);

- feocromocitomul – eliberarea crescută de catecolamine precipită crizele anginoase, care se încadrează în tabloul clinic al cardiomiopatiei adrenergice.

Ateroscleroza, în special cea coronară este de două ori mai frecventă la pacientele cu hipotiroidie, favorizată fiind de hipercolesterolemia şi hipertrigliceridemia caracteristice deficitului de hormoni tiroidieni, gradul dislipidemiei corelându-se cu severitatea hipotiroidismului. Totuşi, infarctul de miocard este rar la pacientele cu hipotiroidie, fapt explicat prin scăderea nevoilor metabolice ale miocardului.

După analiza acestor factori la o pacientă cu sindrom coronarian acut se impune efectuarea unui profil lipidic complet.

În ceea ce priveşte echilibrul lipidic se menţionează în literatură sensibilitatea superioară a raportului LDL / (HDL x 5), mai mare ca 1, în estimarea riscului de IMA atât la femei cât şi la bărbaţi, la care se mai adaugă implicarea lipoproteinei (a) în apariţia IMA la ambele sexe. Lipoproteina (a) este considerată un factor cu rol predictiv important al bolii coronariene la femeile în pre- şi postmenopauză, concentraţiile crescute de lipoproteină (a) fiind un marker de injurie vasculară.

Incidenţa IMA la femeile în perioada fertilă a fost apreciată conform statisticilor la 5‰. Factorul major de protecţie faţă de IMA al femeilor tinere este reprezentat de protecţia vasculară dată de estrogeni. Rolul vasoprotector al estrogenilor este exercitat prin acţiune directă şi indirectă. Beneficiul lor poate fi atribuit în cea mai mare parte efectului indirect de modulare a profilului lipidic (creşterea HDL).

Efectele directe asupra morfofuncţionalităţii vasculare sunt datorate estrogenului natural, 17-beta estradiol, care are următoarele acţiuni:

- creşte sinteza de oxid nitric prin stimularea producţiei endoteliale a acestuia şi prin scăderea endotelinei 1 in vivo, favorizând astfel vasodilataţia dependentă de endoteliu;

-întârzie instalarea procesului de remodelare vasculară prin inhibarea proliferării şi migrării celulelor musculare netede vasculare, (factori cu rol major determinant în apariţia aterosclerozei şi remodelării vasculare);

-influenţează tonusul vascular în artere şi atenuează efectul factorilor vasoconstrictori;

- poate ameliora pe termen scurt şi pe termen lung funcţia vasculară la femeile cu sau fără boală vasculară evidentă.

Aceste acţiuni ar putea explica efectele benefice ale substituţiei estrogenice la femeile după menopauză, datele unor studii arătând chiar o reducere a mortalităţii prin boli cardiovasculare la femeile care au beneficiat de această terapie (datele referitoare la protecţia oferită de această substituţie sunt încă contradictorii).

IMA la femeile de vârstă fertilă poate surveni în perioada de sarcină sau peripuerperală (factorul etiologic principal incriminat în acest caz fiind hipercoagulabilitatea de sarcină) sau la persoane tinere aparent în afara unui

Scanned with OKEN Scanner

context patologic sau fiziologic specific, când în discuţie pot fi luaţi ca factori de risc – consumul de contraceptive orale (mai ales dacă se asociază fumatului) şi implicarea factorului V Leiden (rezistenţa la proteina C reactivă), care este cel mai comun factor de risc pentru tromboza venoasă profundă şi IMA la femeile tinere fumătoare.

În legătură cu IMA asociat sarcinii se consideră că acesta ar fi o entitate clinică rară, dar posibilă, (136 cazuri comunicate în literatură), în apariţia căruia ar fi implicate mai multe mecanisme:

- spasmul arterial coronarian asociat cu starea de hipercoagulabilitate (considerată pînă la un punct ca fiind fiziologică în sarcină); legat de această hipercoagulabilitate, în timpul sarcinii apare un dezechilibru între sistemul coagulării şi cel fibrinolitic, în favoarea primului.
- leziuni atero-trombotice apărute recent legate de hipercolesterolemia şi hipertrigliceridemia din sarcină;
- disecţie de arteră coronară indusă de modificările hormonale asociate sarcinii izolată sau urmarea progresiei pe arterele coronare a unei disecţii de aortă. La femeia gravidă s–au descris alterări atât morfologice cât şi biochimice în structura peretelui aortei, constând în principal din fragmentarea fibrelor de reticulină, modificarea fibrelor elastice, hipertrofia şi hiperplazia celulelor musculare netede şi reducerea mucopolizaharidelor acide, modificări atribuite atât estrogenilor, dar mai ales progesteronului. Incidenţa disecţiei de aortă este mai mare în timpul ultimului trimestru de sarcină şi în perioada peripartală la gravidele cu vârsta peste 30 de ani şi la multipare.

Apariţia IMA în cursul sarcinii prezintă câteva particularităţi:

-vârsta medie de apariţie – 32 ani;

-cea mai interesată perioadă – trimestrul III şi postpartum după prima, maximum a doua sarcină.

-factorii de risc coronarian pot lipsi, dar atunci când există sunt reprezentaţi de HTA şi fumat.

-localizarea cea mai frecventă – anterior sau localizări asociate.

-coronarografia este de obicei normală.

-mortalitate maternă – 19%

-mortalitate fetală – 16%.

Tabloul clinic al IMA la femei nu prezintă diferenţe semnificative comparativ cu sexul masculin. Totuşi, literatura de specialitate menţionează câteva aspecte diferite ale tabloului clinic al IMA la cele două sexe, care se pot constitui în particularităţi:

- dintre localizările atipice, durerea iradiată în gât şi spate este mai frecvent descrisă la femei;
- absenţa durerii la debut a fost mai frecvent semnalată în cazul pacienţilor de sex feminin (la care şi asocierea cu diabetul zaharat a fost mai frecventă);

Scanned with OKEN Scanner

- semnele de insuficienţă cardiacă (predominant stângă) prezente la debutul infarctului au fost mai frecvent întâlnite în rândul femeilor;
- debutul printr-o complicaţie – aritmie, şoc cardiogen, ruptură de cord - ar fi mai frecvent la femei, mai ales la cele care asociază ca factori de risc cardiovascular HTA, obezitatea şi diabetul zaharat cu vechime peste 10 ani.

Tot pe baza datelor din literatură, se consideră actualmente că riscul cel mai crescut estimat la internare este dat de asocierea următoarelor date: femei peste 70 de ani, obeze (eventual cu diabet zaharat), vechi hipertensive cu IMA anterior sau antero-extensiv. În această situaţie se estimează că riscul de ruptură de cord este de 90%. Recurenţa durerii, infarctele cu localizare dublă sau chiar triplă, formele extensive sunt mai des întâlnite la femei.

Dintre complicaţii, fibrilaţia atrială, extrasistolele atât atriale cât şi ventriculare şi blocul de ram drept sunt mult mai frecvente în rândul femeilor cu IMA, antrenând în final şi un procent mai mare al mortalităţii prin infarct la sexul feminin comparativ cu cel masculin.

2) Deşi boala coronariană este principala cauză de mortalitate la femei, evenimentele coronariene sunt totuşi neobişnuite înainte de 55 de ani. Deşi majoritatea factorilor de risc coronarieni clasici sunt aceeaşi la bărbaţi şi la femei, la acestea din urmă aportul lor în apariţia bolii coronariene este diferit. Cel mai tipic cunoscut exemplu este diabetul zaharat care e un factor de risc mai puternic la femei faţă de bărbaţi, fiind cea mai obişnuită cauză de boală coronariană prematură la femei. Alte condiţii patologice asociate cu prematuritatea bolii coronariene la femei sunt hipercolesterolemia familială şi menopauza precoce. Entităţi mai puţin studiate, dar asociate cu boala coronariană precoce la femei sunt artrita reumatoidă şi lupusul eritematos sistemic.

Factori de risc potenţiali ai bolii coronariene în LES:

Pe lîngă factorii de risc clasici pentru boala coronariană care pot fi întâlniţi şi în LES (hipercolesterolemia, diabetul zaharat, fumatul, obezitatea, HTA şi sedentarismul), colagenoza se însoţeşte de apariţia unor factori de risc specifici. Este vorba de relaţia LES – aterogeneză, care implică pe lângă cauzalitatea directă, tratamentul cu corticosteroizi, afectarea renală şi perturbările factorilor de coagulare, ca etape intermediare.

Tratamentul cu corticosteroizi a fost de mult timp considerat ca factor de risc pentru ateromatoză. Rămîne neclar dacă ei sunt direct aterogeni sau dacă relaţia cauzală cu ateroscleroza este indirectă, prin intermediul creşterii altor factori de risc cardiovascular (dislipidemia, hiperglicemia, HTA sau obezitatea). În plus corticoizii pot favoriza evoluţia mai severă a bolii coronariene fapt legat de dozele mari utilizate pe perioade lungi în tratamentul LES. Afectarea renală întâlnită în peste 50% din cazurile cu LES, poate fi de asemenea un factor de risc pentru ateroscleroză. Injuria celulelor endoteliale produsă de către complexele imune sau alţi mediatori ai inflamaţiei poate fi responsabilă de activarea sistemului de

Scanned with OKEN Scanner

coagulare la pacienţii cu nefropatie lupică, rezultând nivele plasmatice şi urinare crescute de fibrinogen, precursor al fibrinei. Nivelele crescute de fibrinogen au fost corelate pozitiv la femei cu riscul de afectare coronariană.

Fibrinogenul crescut, asociat unui profil lipidic anormal şi hipertensiunii arteriale (situaţii frecvente la pacienţii cu nefrită lupică) creşte suplimentar riscul de boală cardiovasculară la pacientele cu LES.

Cercetările clinice şi experimentale au scos în evidenţă câteva paralele între patogenia LES şi ateroscleroză. Astfel, în ultimul timp se acordă o mare importanţă inflamaţiei cronice din peretele vascular ca factor favorizant al apariţiei şi progresiei aterosclerozei. Proteina C reactivă, un reactant de fază acută ar fi un predictor independent al riscului de IMA şi de accident vascular cerebral. Este posibil ca aterogeneza din LES, boală caracterizată printre altele prin inflamaţie cronică, să fie măcar în parte explicată prin amploarea proceselor inflamatorii.

Majoritatea autorilor consideră în prezent că patogenia afectării cardiovasculare în lupus este multifactorială, datorată interacţiunii dintre factorii de risc tradiţionali şi injuria vasculară, cu sau fără tromboză asociată, mediată de inflamaţie şi de către anticorpii antifosfolipidici, în cadrul bolii de bază.

Injuria endotelială – un alt factor favorizant al aterosclerozei - este prezentă şi în LES, datorată complexelor imune circulante şi, posibil, homocisteinei.

În LES complexele imune care fixează C_{1q} pot fi sursă de injurie arterială cu rol de iniţiere a aterosclerozei. Aceste complexe se leagă de receptorii C_{1q} ai endoteliului declanşînd activarea moleculelor de adeziune ca E selectina, ICAM şi VCAM–1 la suprafaţa endoteliului. Complexele imune care fixează C_{1q} determină un fenomen de down-regulation al sterol-27-hidroxilazei, ducînd la creşterea acumulării de colesterol în endoteliu. În leziunile aterosclerotice au fost descrise cantităţi crescute de Ig, componente ale complementului şi complexe C_{5b9}. Una din ipotezele aterogenezei este aceea că această reacţie inflamatorie/imună, intensă în placa de aterom poate precipita ulceraţia plăcii, ruptura şi tromboza, un proces care poate fi accentuat în LES.

Un alt punct important în patogenia comună a LES şi aterosclerozei îl constituie interacţiunile CD 40-CD 40L. CD 40 este o moleculă exprimată într-o mare varietate de celule incluzînd limfocitele B, macrofagele, fibroblaştii şi celulele endoteliale. În LES, interacţiunea CD 40L de pe L_T şi CD 40 de pe L_B este implicată în producerea autoanticorpilor patogenici.

Legarea CD 40L la CD 40 de pe celulele endoteliale duce la creşterea expresiei VCAM-1, ICAM şi E selectinei, molecule de adeziune cu rol important în facilitarea inflamaţiei vasculare atât în LES cât şi în ateroscleroză.

Prezenţa anticorpilor antifosfolipidici furnizează evidenţe suplimentare în ceea ce priveşte aterogeneza mediată imun. Cea mai comună asociere a anticorpilor antifosfolipidici din LES este cu evenimentele trombotice arteriale şi venoase, stroke-ul şi avorturile recurente. Anticorpii antifosfolipidici activează *in vitro* celulele endoteliale favorizând preluarea LDL modificat de către macrofage.

Scanned with OKEN Scanner

Această constatare sugerează contribuţia acestor Ac la apariţia şi dezvoltarea aterosclerozei, prin intervenţia lor mai ales în fazele precoce.

Cercetările experimentale au dovedit că dintre diferitele tipuri de Ac antifosfolipidici, asociere mai puternică cu apariţia trombozelor ar avea-o cei care necesită pentru legare cofactorul beta$_2$ GPI.

O altă observaţie clinică a arătat că Ac antifosfolipidici care reacţionează încrucişat cu LDL oxidat s-ar asocia mai mult cu existenţa trombozelor arteriale decît cu cele venoase.

Asocierea Ac antifosfolipidici cu evenimentele trombotice este bine documentată în prezent, încât rolul lor în statusul protrombotic este unanim acceptat. Trialuri clinice au arătat că apariţia Ac antifosfolipidici poate fi considerată un factor de risc independent pentru infarctul de miocard şi accidentul vascular cerebral, fapt care i-a determinat pe unii autori să caute mecanismul intim de acţiune prin care aceşti anticorpi induc tromboza.

Acest mecanism ar avea la bază, în esenţă, activarea celulelor endoteliale şi a trombocitelor şi inducerea factorului tisular. Activarea celulelor endoteliale de către Ac anticardiolipinici in vitro pare a fi mediată de o stare de *up-regulation* a moleculelor de adeziune de la suprafaţa acestor celule.

Ac anticardiolipinici sunt direcţionaţi împotriva componentelor fosfolipidice care în mod normal nu sunt expuse la suprafaţa membranei trombocitare sau a celulelor endoteliale, fapt care implică necesitatea unei modificări prealabile a membranelor respective pentru a permite acţiunea acestor anticorpi. Se pare că Ac anticardiolipinici pot interfera in vivo cu funcţia beta$_2$ glicoproteinei I care, printre altele, este un inhibitor al căii intrinseci a coagulării.

Ac anticardiolipinici pot creşte preluarea LDL oxidat de către monocite. Mai mult, atât timp cît evenimentele trombotice pot fi considerate ca parte a procesului de ateroscleroză, crearea unei "atmosfere" protrombotice de către Ac anticardiolipinici poate contribui la apariţia aterosclerozei.

Deşi sindromul anticorpilor antifosfolipidici a fost descris pentru prima dată la pacienţii cu LES se acceptă în prezent şi ideea că aceşti anticorpi pot apare în titruri crescute (de obicei de tip Ig G) la pacienţii cu risc trombotic crescut, dar fără LES. Pe de altă parte aceşti anticorpi pot apare tranzitor în timpul unor infecţii (mai ales cu *Chlamidia* şi *Citomegalovirus*) sau legat de administrarea anumitor medicamente, fără vreo legătură cu fenomenul trombotic.

Există studii care semnalează prevalenţa crescută a anticorpilor anticardiolipinici în rândul pacienţilor cu IMA de vârstă tânără şi, mai mult decât atât s-a constatat că persistenţa acestora în titru crescut se corelează cu riscul de evenimente cardiovasculare recurente. Creşterea titrului acestor anticorpi după infarct a fost explicată ca o posibilă reacţie imunologică la ţesutul de necroză.

Descoperirea acestor anticorpi şi implicaţiile lor în patogenia aterosclerozei şi a sindroamelor coronariene acute deschide noi perspective şi în ceea ce priveşte abordarea terapeutică a acestor entităţi.

Scanned with OKEN Scanner

Alte surse de injurie endotelială la pacienţii cu LES sunt considerate a fi nivelele crescute de homocisteină, cu efect direct şi indirect asupra endoteliului. Homocisteina este protrombotică, creşte producţia de colagen, scade disponibilul de oxid nitric. *Physicians' Health Study* şi *Framingham Heart Study* au raportat asocierea dintre nivelul crescut de homocisteină şi riscul relativ de boală coronariană. Homocisteina este crescută la pacienţii cu LES şi se asociază cu creşterea incidenţei trombozelor arteriale.

Bibliografie

1. Bili A, Moss AJ, Francis ChW, Zareba W, Watelet M, Sanz I. Anticardiolipin antibodies and reccurent coronary events. A prospective study of 1150 patients. Circulation 2000; 102: 1258–1263. .
2. Gherasim L. (sub redactia). Medicina Internă (vol. I-II). Ed. Medicală, Bucureşti 1996.
3. Harats D, George J, Levy Y, Kamashta MA, Hughes SRV, Shoenfeld Y. Atheroma: links with antiphospholipid antibodies. Hughes Syndrome and lupus. Q J Med 1999; 92: 57–59.
4. Hochman JS. et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI III B. TIMI investigators. Thrombosis in Myocardial Infarction. JACC 1997; 30 (1): 141-8.
5. Hopp l, Haider B, Iffy l. Myocardial infarction postpartum in patients taking bromocriptine for the prevetion of breast engorgement. International J of Cardiol 1996; 57 (3): 227–32.
6. Kudenchuk PJ, Maynard C, Martin JS, Wirkus M, Weaver WD. Comparison of presentation, treatement and outcome of acute myocardial infarction in men versus women. Am J Cardiol 1996; 78 (1): 9-14.
7. Ladwig KH, Scheuermann W. Gender differences in the decline of mortality rates of acute myocardial infarction in West Germany. Eur Heart J 1997; 18 (4): 582–7.
8. Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis? Review, Rheumatology, 2000; 39: 353–359.
9. Maynard C et al. Association of gender and survival in patients with acute myocardial infarction. Arch Internal Med 1997; 157 (12): 1379–84.
10. Newton KM et al. Estrogen replacement therapy and prognosis after first myocardial infarction. Am J Epidemiol 1997; 145 (3): 269–77.
11. Orth-Gomer K et al. Lipoprotein (a) as a determinant of coronary heart disease in young women. Circulation 1997; 95 (2): 329–34.
12. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CPJr, Bernstein A. Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. Stroke 1997; 28 (2): 280–3.
13. Rosendaal FR et al. Factor V Leiden increases the risk of myocardial infarction in young women. Blood 1997; 89 (8): 2817–21.
14. Outi V, Manttari M, Mamiren V, Tenkanen L, Puurunen M, Aho K, Palomo T. Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle aged men. Circulation 1995; 91: 23-27.
15. Silberman S et al. Coronary artery by-pass during pregnancy. Eur J Cardiothoracic Surgery 1996; 10 (10): 925–6.
16. Woodfield SL, et al. Gender and acute myocardial infarction: is there a different response to thrombolysis? JACC 1997; 29 (1): 35-42.
17. Yucker DR et al. Presentations of acute myocardial infarction in men and women. J Gen Int Med 1997; 12 (2): 79–87.

Scanned with OKEN Scanner

4 TRANSPOZITIA CORECTATA DE VASE MARI

Georgeta Datcu, Liliana Rusu, Irina Costache

Pacienta I.V. în vârstă de 25 de ani, din mediul rural, fără antecedente patologice deosebite, se internează în februarie 2000 în Clinica I Medicală Cardiologică, pentru următoarele motive:

- dispnee iniţial la efort, ulterior însă cu evoluţie progresivă până la dispnee de repaus şi dispnee paroxistică nocturnă,
- palpitaţii,
- dureri în hipocondrul drept şi
- edeme la membrele inferioare.

Condiţii de viaţă şi muncă: pacienta este muncitoare la o fabrică de încălţăminte, este nefumătoare şi nu consumă alcool.

Istoricul bolii: Începând din luna ianuarie 2000, aflându-se în luna a 8-a de sarcină (la 3 ani distanţă de o primă sarcină normală, urmată de naştere naturală), pacienta remarcă apariţia dispneei, iniţial la efort, apoi cu caracter progresiv până la dispnee de repaus şi dispnee paroxistică nocturnă. Ulterior apar hepatalgii şi edeme la membrele inferioare. Simptomatologia (interpretată iniţial în contextul sarcinii avansate), suferă o agravare importantă imediat postpartum, când se conturează clar tabloul unei insuficienţe cardiace globale (dispnee, palpitaţii, hepatomegalie dureroasă, edeme importante la membrele inferioare). Cu acest tablou clinic, pacienta se internează în Clinica I Medicală Cardiologică.

Examenul fizic efectuat la internare a relevat următoarele:

- pacientă cu tip constituţional longilin (T = 165 cm, G = 54 Kg);
- paloare discretă a tegumentelor şi mucoaselor;
- raluri subcrepitante la baza toracelui posterior bilateral;

La cord – suflu holosistolic de gradul IV cu maximum de intensitate la apex, cu iradiere axilară şi pe marginea stângă a sternului alături de prezenţa unui zgomot III, care în contextul ritmului tahicardic (110/min) s-a constituit clar în ritm de galop.

- tensiunea arterială normală – 110/70 mmHg;
- jugulare turgescente gradul III;
- palparea abdomenului a obiectivat o hepatomegalie de 3 cm sub rebordul costal, de consistenţă moale, dar dureroasă.

Scanned with OKEN Scanner

În urma anamnezei şi a examenului fizic, practic ne aflăm în faţa unei paciente care asocia semne de insuficienţă cardiacă globală şi un suflu sistolic de insuficienţă mitrală, astfel încât, prima ipoteză de diagnostic clinic a fost:

- *INSUFICIENŢĂ MITRALĂ*
- *INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ CRONICĂ CLASA III NYHA.*

Problema care se punea în următoarea etapă era cea a stabilirii etiologiei insuficienţei mitrale.

În această privinţă, în primul moment ne-am orientat spre două direcţii: este vorba de o insuficienţă mitrală în cadrul unei cardiomiopatii peripartum sau de o insuficienţă mitrală reumatismală decompensată în contextul sarcinii?

Pentru prima ipoteză pledau: debutul în luna a 8-a de sarcină, prin simptome şi semne sugestive pentru o cardiomiopatie dilatativă. În acest context, insuficienţa mitrală s-ar explica logic prin dilatarea ventriculului stâng şi/sau a inelului mitral.

A doua ipoteză, cea de insuficienţă mitrală reumatismală, părea plauzibilă în contextul vârstei tinere a pacientei, însă anamnestic lipseau antecedentele reumatismale.

Având aceste ipoteze de diagnostic clinic, s-a trecut la etapa paraclinică de diagnostic.

Electrocardiograma standard (12 derivaţii) a obiectivat semne de hipertrofie atrială şi ventriculară stângă, precum şi unde Q cu caracter patologic în DII, DIII, aVF (vezi fig. 4.1).

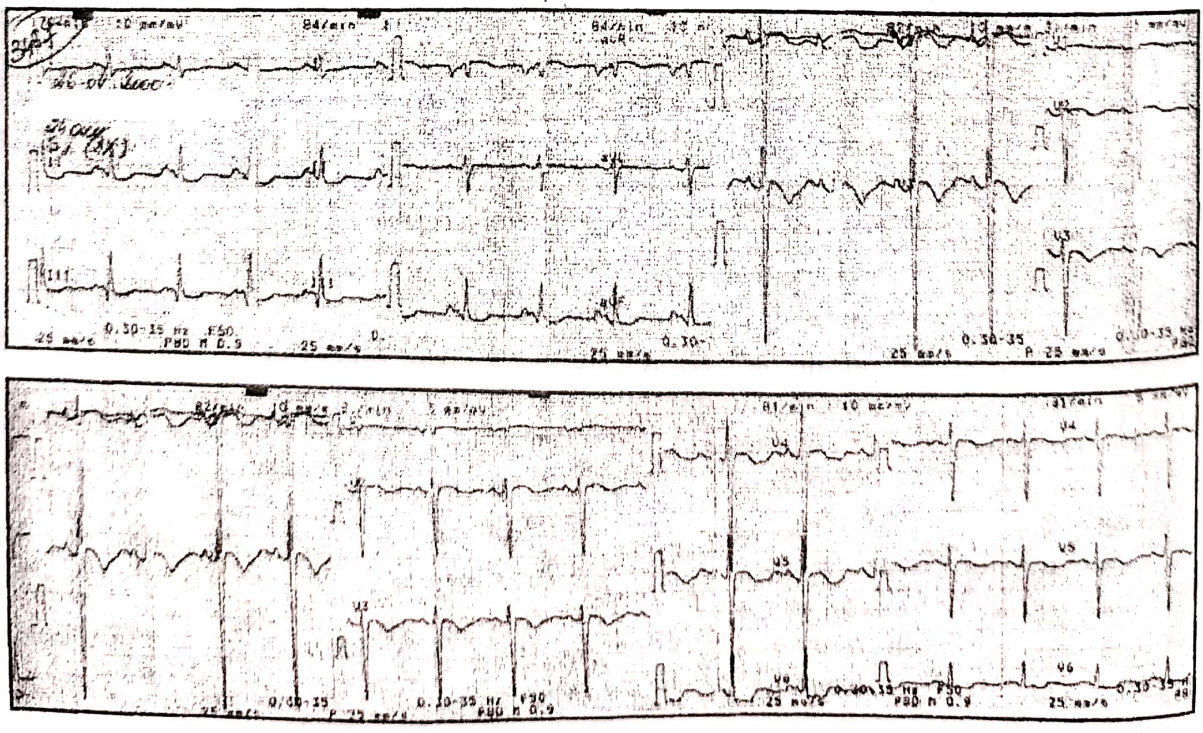


Fig. 4.1. Electrocardiograma obiectivează semne de hipertrofie atrială şi ventriculară stângă.

Scanned with OKEN Scanner

Radiografia toracică a pus în evidenţă un cord de dimensiuni sporite (ICT = 0,54), configuraţia acestuia având un aspect oarecum particular – arcul mijlociu stâng rectiliniu, bombarea arcului inferior stâng, buton aortic discret vizibil.

Examenul care a adus precizarea diagnosticului a fost ecocardiografia care a evidenţiat următorul aspect (vezi fig. 4.2 şi 4.3):

- ventriculul posterior intens trabeculat cu structură sugestivă de ventricul drept (fig. 4.4 şi 4.5);
- ventriculul anterior este ventriculul *lis* şi măsoară 30 mm;
- atriul posterior – cu diametrele mult crescute transversal (112 mm) şi superoinferior (79 mm) (fig. 4.6);
- atriul anterior de dimensiuni normale – 22 mm.

Aorta şi artera pulmonară apar paralele în incidenţă parasternală ax scurt la baza marilor vase.

Valvele atrioventriculare ale ventriculului posterior sunt îngroşate, cu închidere incompletă în sistolă, permiţând o regurgitare importantă de gradul IV, obiectivată prin examinarea Doppler color.

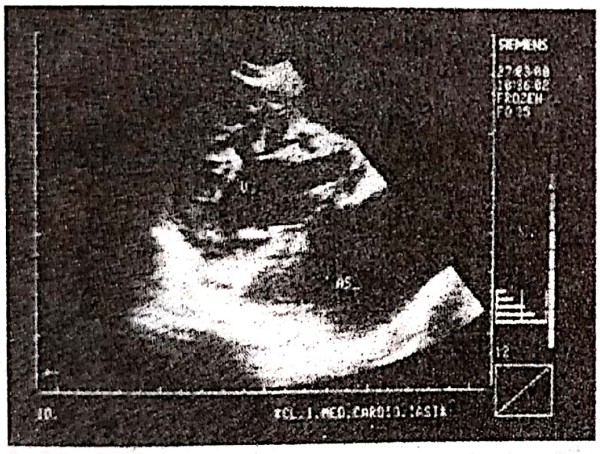


Fig. 4.2. Ecocardiograma apical 2 camere obiectivează ventriculul posterior intens trabeculat. Valvele atrioventriculare apar îngroşate cu închidere incompletă în sistolă.

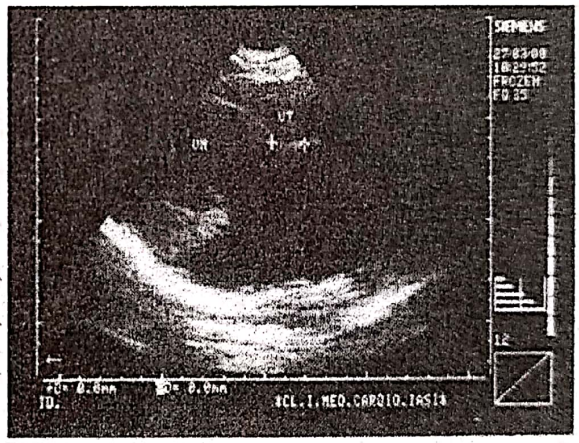


Fig. 4.3. Atriul şi ventriculul anterior.

În urma examenului ecocardiografic, coroborat cu datele clinice şi cu restul datelor paraclinice, diagnosticul final a fost:

- *TRANSPOZIŢIE CORECTATĂ DE VASE MARI*
- *INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ CRONICĂ CLASA III NYHA.*

Rezistenţa la tratamentul medicamentos antiaritmic precum şi riscul de degradare hemodinamică al pacientei, au impus (chiar în condiţiile unui atriu mult mărit de volum) reducerea tulburării de ritm prin cardioversie electrică.

Scanned with OKEN Scanner

S-a obţinut ritmul sinusal, iar profilaxia recăderilor s-a efectuat în continuare (eficient) prin asociere de digoxin 1.50 mg/săptămână (impus şi de persistenţa fenomenelor congestive pulmonare) şi amiodaronă 1000 mg/săptămână, schema de tratament fiind completată cu diuretic de ansă (furosemid 80 mg/săptămînă) şi anticoagulant (Trombostop).

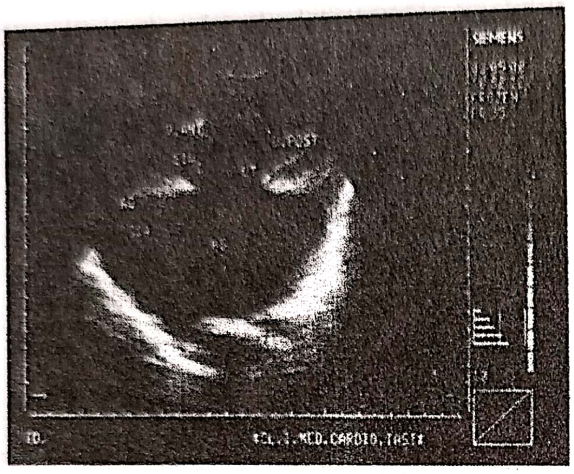


Fig. 4.4. Ecocardiograma apical 2 camere obiectivează atriul şi ventriculul posterior.

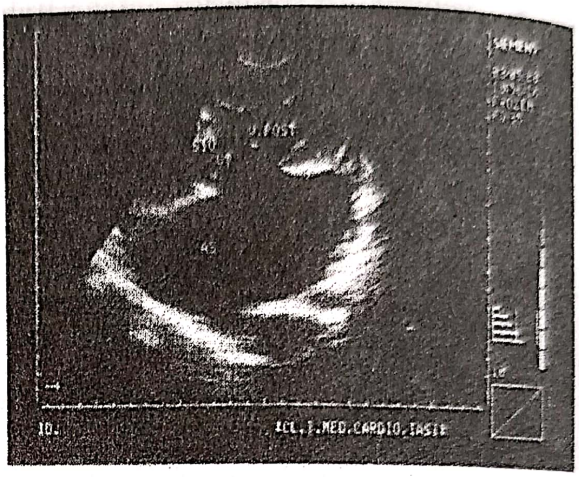


Fig. 4.5. Atriul şi ventriculul posterior în incidenţă apical 2 camere.

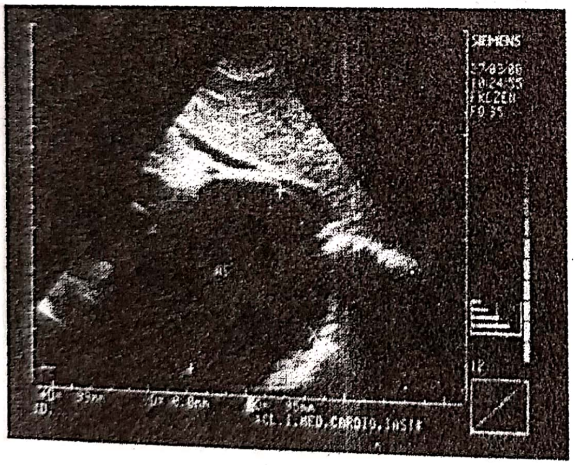


Fig. 4.6. Atriul posterior de dimensiuni gigante.

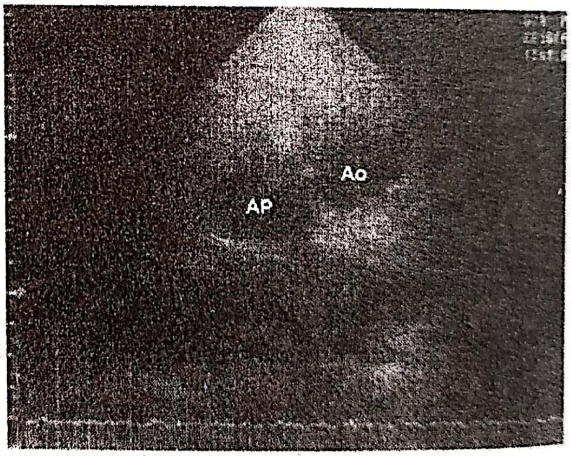


Fig. 4.7. Imaginea aortei şi a arterei pulmonare "în ochi de bufniţă" sau "ţeavă de puşcă".

Evoluţia pacientei a fost grevată de apariţia în următoarea lună a unei complicaţii aritmice – fibrilo-flutter atrial cu alură ventriculară rapidă (180 – 220/minut) (fig. 4.8), fapt care s-a însoţit de agravarea fenomenelor clinice de insuficienţă ventriculară stângă (respectiv agravarea stazei pulmonare), însoţite radiologic de creşterea indicelui cardiotoracic la 0.60.

Dată fiind amploarea regurgitării la nivelul valvei atrioventriculare posterioare, cu consecinţe importante hemodinamice, atât asupra cavităţilor situate de partea stângă a cordului, cât şi asupra circulaţiei pulmonare, în iunie 2000 se practică la Spitalul Fundeni, intervenţia chirurgicală de protezare a valvei atrioventriculare

Scanned with OKEN Scanner

posterioare (identificată ca fiind valva tricuspidă), cu proteză metalică tip MIRA 31 şi plastic reducţională de atriu posterior (stâng).

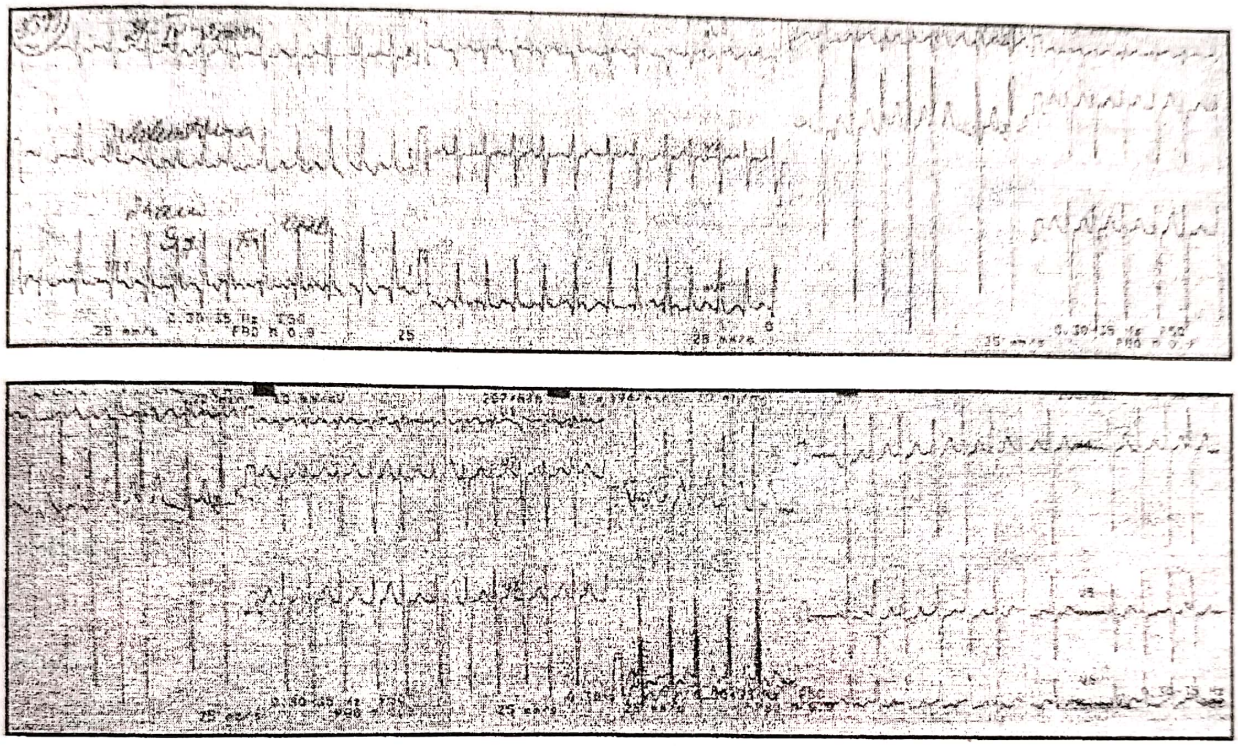


Fig. 4.8. Aspect electrocardiografic de fibrilo-flutter atrial cu alură ventriculară rapidă (180-220/min).

În urma intervenţiei, evoluţia a fost favorabilă atât din punct de vedere clinic – ameliorarea considerabilă a dispneei şi a fenomenelor congestive pulmonare, scăderea intensităţii suflului sistolic, cât şi paraclinic.

Electrocardiograma efectuată după intervenţia chirurgicală a obiectivat ritm sinusal (RS), regresia HAS, dispariţia HVS (vezi fig. 4.9).

Radiologic, s-a constatat reducerea ICT la 0,41, cu aspect normal al siluetei cardiace.

Ecocardiografic – ventriculul anterior măsoară 42 mm, ventriculul posterior 40 mm cu structură intens trabeculată, atriul posterior 45 mm, atriul anterior 37 mm, proteză valvulară metalică înlocuind valva atrioventriculară posterioară, cu gradient transprotetic maxim 7 mmHg, mediu 3 mmHg, normofuncţională.

Pacienta a rămas sub tratament anticoagulant (impus de prezenţa protezei metalice) şi digoxin.

Cazul prezentat oferă o oportunitate pentru abordarea câtorva probleme teoretice şi anume:

1. Etapele de diagnostic ecocardiografic în cardiopatiile congenitale;
2. Particularităţile hemodinamice şi de diagnostic ale transpoziţiei corectate de vase mari.

Scanned with OKEN Scanner

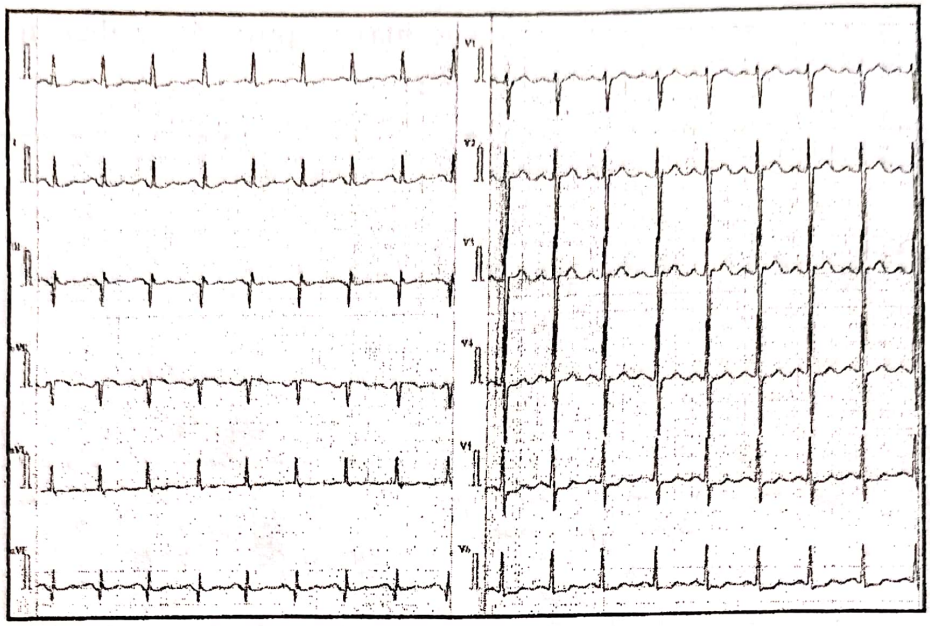


Fig. 4.9. Electrocardiograma pacientei după intervenţia chirurgicală: RS, regresia HAS, dispariţia HVS.

1. Referitor la prima problemă, în cazul suspiciunii clinice de cardiopatie congenitală, examinarea ecocardiografică trebuie să parcurgă următoarele etape:

- identificarea atriilor;
- identificarea ventriculilor: număr, mărime, morfologie;
- precizarea conexiunilor atrioventriculare;
- identificarea vaselor mari;
- precizarea conexiunilor vaselor mari cu ventriculii;
- şunturile intracardiace: prezenţă, direcţie;
- eventuale obstrucţii pe tractul de ejecţie al ventriculilor: prezenţa, localizarea, severitatea.

2. Transpoziţia corectată de vase mari (TCVM)

Termenul de *transpoziţie* este utilizat pentru a descrie o conexiune discordantă ventriculoarterială, în care aorta ia naştere din ventriculul morfologic drept, iar pulmonara din ventriculul stâng (cele două mari vase arteriale sunt inversate ca poziţie comparativ cu septul interventricular). Oxigenarea sângelui este posibilă doar în prezenţa unui şunt: atrial, ventricular sau canal arterial permeabil.

Pe scurt, transpoziţia vaselor mari presupune două criterii: existenţa concordanţei atrioventriculare cu discordanţă ventriculoarterială (AD – VD - aortă şi AS – VS - artera pulmonară).

Transpoziţia corectată de vase mari se defineşte din punct de vedere anatomic prin atrii în poziţie normală, marile vase în transpoziţie (iau naştere din ventriculii opuşi) şi inversarea ventriculilor care realizează de fapt corecţia fiziologică a circulaţiei.

Scanned with OKEN Scanner

Spre deosebire de transpoziţia necorectată, transpoziţia corectată se caracterizează printr-o discordanţă atrioventriculară şi o discordanţă ventriculoarterială (AD – VS - artera pulmonară şi AS – VD – aortă) (fig. 4.9).

Se asociază în 40% din cazuri cu boală Ebstein, defect septal atrial (DSA) sau ventricular (DSV).

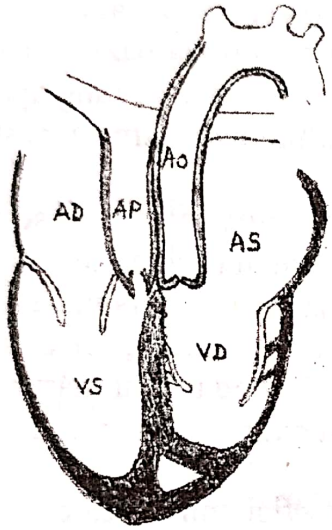


Fig. 4.9. Aspectul schematic al transpoziţiei corectate de vase mari.

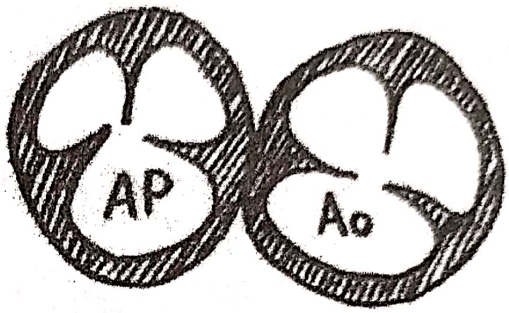


Fig. 4.10. Imaginea "în ochi de bufniţă" sau "ţeavă de puşcă" caracteristică TCVM, realizată de modificare raporturilor dintre aortă şi artera pulmonară.

Din punct de vedre clinic, pacienţii pot fi asimptomatici o lungă perioadă de timp. Cianoza apare numai în cazurile care asociază DSV cu stenoză de arteră pulmonară sau un DSV cu hipertensiune arterială pulmonară (HTP) severă. Se palpează pulsaţii sistolice şi zgomotul II în spaţiul II i. c. stâng, unde se află aorta dispusă anterior. În cazurile cu stenoză de arteră pulmonară suflul sistolic se ascultă în dreapta, simulând o stenoză aortică. Se mai poate asculta suflu de DSV.

La examenul radiologic aorta ascendentă este poziţionată la stânga şi formează o umbră continuă pe marginea stângă a siluetei cardiace. Butonul aortic este dispărut, iar trunchiul pulmonar principal este în poziţie mediană şi nu apare pe silueta cardiacă. Vasele mari dau aspectul de "horn".

Electrocardiografic, inversarea ventriculilor determină inversiunea sistemului de conducere cu schimbarea direcţiei de depolarizare a ventriculilor. Consecinţa o constituie apariţia unor anomalii ale depolarizării iniţiale a complexului QRS, cu prezenţa undelor Q în derivaţiile inferioare, şi precordialele drepte şi absenţa undelor Q în D_I, aVL, V_5, V_6. Baza complexului QRS este lărgită, undele T sunt ample, pozitive în toate derivaţiile precordiale. Uneori pot apare tulburări de ritm (TPSV sau fibrilaţie atrială).

Examenul ecocardiografic este cel care precizează cu destulă acurateţe diagnosticul, parcurgând următoarele etape:

Scanned with OKEN Scanner

1. Identificarea ventriculilor: VS anatomic se află în partea dreaptă, iar ventriculul anatomic drept în partea stângă. Ventriculul posterior are structură anatomică de ventricul drept: SIV trabeculat cu inserţia muşchilor papilari, prezenţa benzii moderatoare, valva este tricuspă, inserţia valvei se face mai apical comparativ cu valva ventriculului anterior. Ventriculul anterior are structură anatomică de ventricul stâng: SIV este neted, prezintă doi muşchi papilari, valva este bicuspă şi este inserată superior comparativ cu valva ventriculului posterior.
2. Identificarea vaselor mari (aorta şi pulmonara). Aorta şi pulmonara sunt paralele la ieşirea din ventriculi. În incidenţă parasternală transversală la baza marilor vase, apare imaginea caracteristică de "ochi de bufniţă". În subcostal ax lung apare aorta care ia naştere din ventriculul posterior (VD) şi pulmonara care ia naştere din ventriculul anterior (VS).
3. Identificarea atriilor – în incidenţă subcostală vena cavă inferioară se varsă în atriul drept, care comunică cu ventriculul anterior (cu structură de ventricul stâng).

Angiografia evidenţiază transpoziţia vaselor mari şi inversiunea arterelor coronare (artera coronară stîngă pleacă din sinusul coronar drept, iar cea dreaptă din sinusul coronar stâng). Cateterismul cardiac, deşi teoretic util în măsura în care precizează traiectul vaselor mari şi anomaliile asociate, este riscant întrucât generează tulburări grave de ritm.

Evoluţia bolii este în general severă în absenţa corecţiei chirurgicale.

Particularităţile cazului:

1. Evoluţia clinică complet asimptomatică până la vârsta de 25 de ani;
2. Descoperirea în contextul celei de a doua sarcini, în condiţiile în care prima sarcină a decurs normal şi a fost urmată de naştere naturală fără incidente.
3. Evoluţia surprinzător de favorabilă (clinic, electrocardiografic, ecocardiografic şi radiologic) în urma intervenţiei chirurgicale care a fost efectuată destul de tardiv.

Bibliografie

1. Apetrei E. Ecocardiografie. Ed. Medicală Bucureşti 1990.
2. Bedeleanu D, Căpâlneanu R. Ecocardiografia Doppler. Ed. Dacia, Cluj Napoca, 1997.
3. Braunwald E. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th edition, Saunders, Philadelphia, 1997.
4. Daniel WG, Mugge A. Transesophageal Echocardiography. N Engl J Med 1995; 332: 1268–1279.
5. Feigenbaum H. Echocardiography. 5th Edition, Lea et Febiger Philadelphia, 1993.
6. Gherasim L (sub red.). Medicină Internă vol. II, Bolile cardiovasculare şi metabolice, Ed. Medicală Bucureşti, 1996.
7. Henry WL, Maron BJ, Griffith JM. Cross-sectional echocardiography in the diagnosis of congenital heart disease: Identification of the relation of the ventricles and great arteries. Circulation 1977; 56: 267.
8. Perloff JK. The clinical recognition of congenital heart disease. 3rd edition, Philadelphia W.B. Saunders Co, 1987.
9. Zăgreanu I. Diagnosticul clinic al cardiopatiilor congenitale. Ed. Dacia, Cluj–Napoca, 1989.
10. Weyman AE. Principles and practice of echocardiography. 2nd edition, Lea et Febiger, Philadelphia 1994.

Scanned with OKEN Scanner

5 TORSADA VÂRFURILOR

Mihai Dan Datcu, Dan Iliescu, Diana Cimpoeşu

Cazul prezentat este al pacientei H.E., în vârstă de 65 de ani, domiciliată în mediu rural. Debutul este brusc, în dimineaţa zilei de 19 septembrie 2000, la domiciliul bolnavei, prin sincopă de scurtă durată. Este solicitat serviciul de ambulanţă care, după o primă evaluare şi ţinând cont de antecedentele neurologice ale bolnavei o transportă în triajul Spitalului de Neurochirurgie. Examenul neurologic efectuat aici nu relevă elemente patologice, drept care se solicită un examen cardiologic, pacienta fiind dirijată spre Serviciul de Primire Urgenţe al Spitalului Universitar "Sf. Spiridon" (ora 11^{00}). Ajunsă aici, pacienta repetă pierderea de cunoştinţă, iniţial cu puls prezent, ulterior stop cardio-respirator. Electrocardiograma înregistrată în urgenţă relevă aspectul din fig. 5.1: tahicardie cu complexe largi.

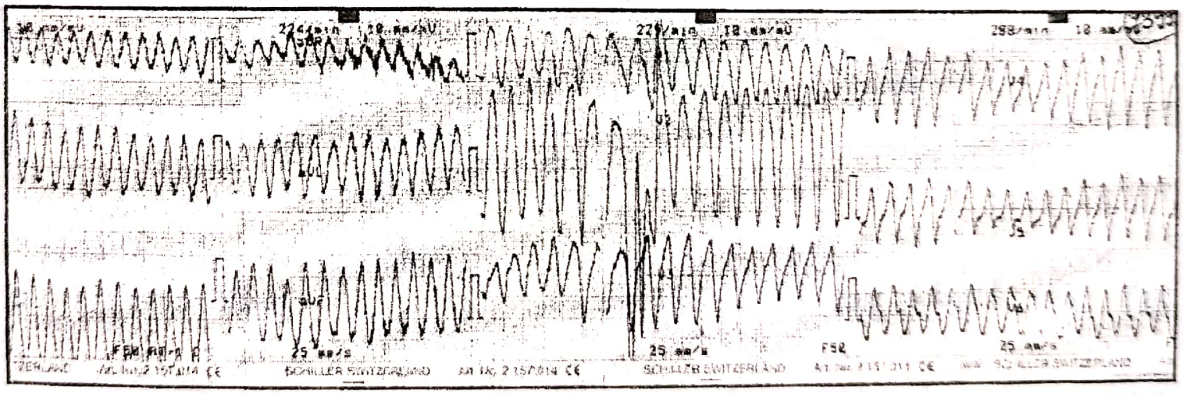


Fig 5.1. Electrocardiograma la internare: tahiaritmie cu complexe largi.

Tratamentul aplicat constă în şoc electric extern nesincronizat, concomitent cu celelalte măsuri de resuscitare. După două şocuri, aspectul electrocardiografic este cel din fig. 2, interpretat la acel moment ca normal (uşoară hipertrofie ventriculară stângă cu modificări de fază terminală minore $V_4 - V_6$). Pacienta nu reia respiraţia imediat după instituirea ritmului sinusal, drept care se practică intubaţia oro-traheală, suprimată zece minute mai târziu datorită reluării respiraţiilor spontane.

Examenul clinic la internarea în Clinica I Medicală Cardiologică (ora 13^{00}) nu relevă patologic decât o tahicardie sinusală 110/min şi o valoare a tensiunii arteriale de 150/90 mm Hg.

Scanned with OKEN Scanner

Reanalizând electrocardiograma inițială (fig. 5.1), corelată și cu absența pulsului și scăderea tensiunii arteriale la valori nemăsurabile, se consideră tulburarea de ritm ca fiind de origine ventriculară, cel mai probabil flutter ventricular 350/min. Tratamentul aplicat a fost perfuzie cu lidocaină 1 mg/min.

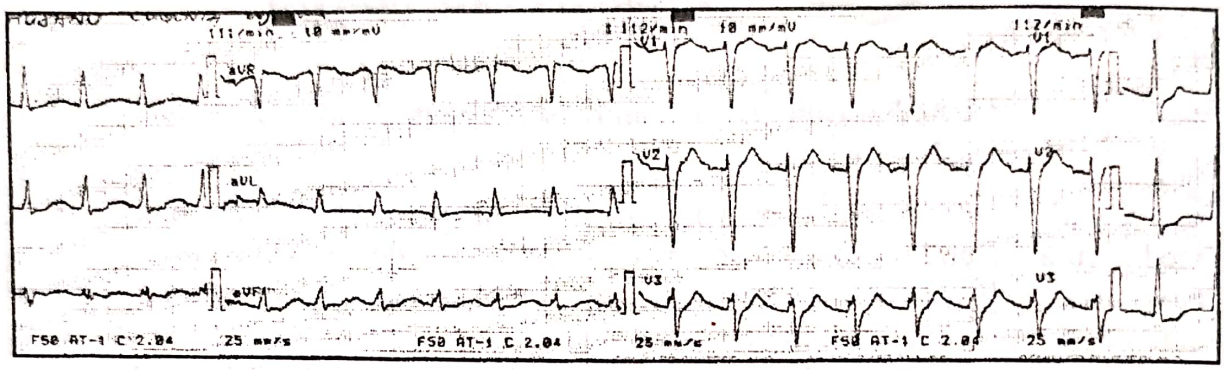


Fig. 5.2. Aspectul electrocardiografic după aplicarea a două șocuri electrice externe de 200 J.

O oră mai târziu, pacienta începe să prezinte extrasistole ventriculare rare, dar cu fenomen R/T (fig. 5.3).

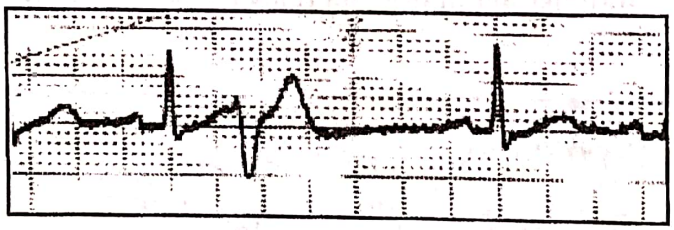


Fig. 5.3. Fenomen R/T.

Se creşte ritmul perfuziei cu lidocaină la 3 mg/min, fără efect. Mai mult decât atât, încep să apară lambouri de tahicardie ventriculară tip *torsada vârfurilor* (fig. 5.4).

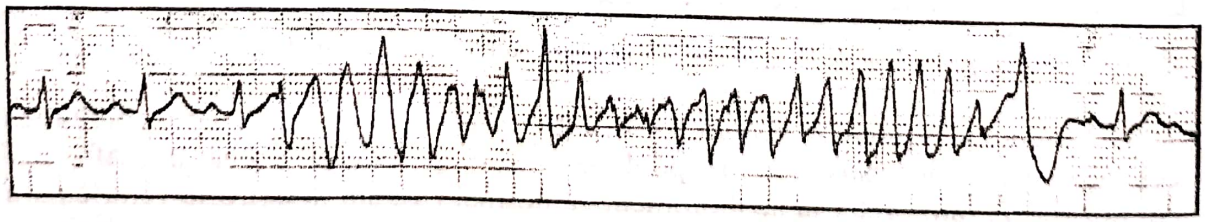


Fig. 5.4. Tahicardie ventriculară tip "torsada vârfurilor".

Primele episoade sunt autolimitate, dar curând după aceasta apar episoade lungi, însoțite de pierderea stării de conștiență, convulsii, cu degradare hemodinamică, necesitând pentru întrerupere șoc electric extern. Se administrează tratamentul standard, sulfat de magneziu bolus 1 g i.v., repetat după 10 min.,

Scanned with OKEN Scanner

ulterior perfuzie continuă în doze crescute progresiv până la 80 mg/min (funcţie renală normală, uree sanguină 40 mg/dl). Lipsa de răspuns (20 episoade reduse prin şoc electric extern în două ore) a făcut ca în jurul orei 17^{00} să se abandoneze tratamentul clasic al torsadei şi să se trateze ca o tahicardie ventriculară obişnuită, şi anume mexitil i.v., iniţial bolus 250 mg, ulterior 250 mg p.i.v. în două ore (2 mg/min). Răspunsul a fost satisfăcător, administrându-se doar două şocuri electrice externe în următoarele două ore.

Cam în acest interval, aflăm, din carnetul de sănătate al pacientei, că aceasta se afla de 3 ani sub tratament cronic cu amitriptilină (pentru insomnie), perioadă în care a mai prezentat episoade sincopale, însoţite de convulsii, unele dintre ele necesitând spitalizarea în secţii de neurologie, fără a se putea preciza exact originea lor. De două săptămâni, datorită unei cefalei persistente, pacienta şi-a autoadministrat amitriptilină în doză de 3 – 6 tablete/zi.

Revenind la electocardiograma pacientei în ritm sinusal (fig. 5.2), se constată un interval QT mult lărgit (0,40 sec la frecvenţa de 110/min, ceea ce înseamnă +30%, sau QTc=0,54 sec). În plus, prima electrocardiogramă (fig. 5.1) reprezintă tot un episod de torsadă mai lung, incomplet surprins pe traseul ecg (un argument în acest sens fiind inegalitatea amplitudinii complexelor QRS, element de diferenţiere între torsadă şi tahicardia sau flutter-ul ventricular).

Diagnosticul final devine, în lumina datelor actuale, sindrom QT lung iatrogen, tahicardie ventriculară repetitivă tip torsada vărfurilor.

Tratamentul se continuă cu mexitil p.i.v. 0,5 mg/min (conform indicaţiilor general acceptate). Această doză se pare însă că nu a avut eficacitatea celei precedente, după ora 19^{00} pacienta prezentând din nou episoade de torsadă reduse prin şoc electric extern. În jurul orei 22^{00}, având în vedere tendinţa la tahicardie a pacientei, se administrează propranolol bolus 1 mg i.v., repetat până la o doză totală de 3 mg (frecvenţa cardiacă ajungând în aceste condiţii la 65/min). După o periodă de 45 de minute în care nu s-au înregistrat decât rare extrasistole ventriculare (dar tot cu fenomen R/T) reapar episoadele de torsadă, majoritatea necesitând şoc electric extern pentru întrerupere, dar multe dintre ele fiind autolimitate sau răspunzând la lovitură de pumn precordială. Pe parcursul nopţii s-a menţinut acelaşi aspect, cu constatarea că pragul de defibrilare a putut fi scăzut de la 200 J la 100 – 150 J.

În total, în cursul primei zile, s-au administrat 70 şocuri electrice externe. Acestea au dus la o creştere a enzimelor de necroză miocardică până la valori comparabile cu cele din infarctul de miocard: creatinfosfokinaza 1975 UI/l, CK-MB 83 U/l, TGO 77 U/l (valorile din ziua precedentă erau normale).

În cursul dimineţii de 20 septembrie se constată o relativă scădere a episoadelor de torsadă reduse electric, până la ora 15^{00} pacienta primind 26 şocuri electrice în 8 ore. Se constată o scădere a intervalului QT la +20%, iar ca tratament se adaugă la perfuzia cu mexitil sulfat de magneziu 1 g bolus i.v. În cursul după-amiezii, pacienta nu necesită decât 6 şocuri electrice. La ora 18^{00} se administrează propranolol 1 mg i.v. bolus, iar la ora 21^{00} se instituie, concomitent cu perfuzia cu

Scanned with OKEN Scanner

mexitil, sulfat de magneziu p.i.v. 20 mg/min. Până în dimineaţa zilei de 22 septembrie nu s-au înregistrat decât episoade de torsadă autolimitate şi frecvente extrasistole ventriculare cu fenomen R/T. În jurul orei 7^{00} s-au administrat ultimele 3 şocuri electrice externe. În total, pacienta a primit 105 şocuri electrice.

Electrocardiografic, intervalul QT revine spre normal (+5%), concomitent cu ameliorarea tulburării de ritm. O zi mai târziu, se întrerup perfuziile cu mexitil şi sulfat de magneziu, continuându-se cu mexitil p.o. 600 mg/zi. Pacienta se externează două săptămâni mai târziu cu aspect electrocardiografic normal (interval QT 100%, fără extrasistole ventriculare). Profilaxia tulburării de ritm se continuă la domiciliu cu mexitil 600 mg/zi.

Cazul prezentat a ridicat o serie de probleme.

În ordine cronologică, prima dintre ele a fost diagnosticul diferenţial al tahicardiilor cu complexe largi. Acestea pot fi fie ventriculare, fie supraventriculare cu bloc de ram preexistent. Algoritmul utilizat la ora actuală este cel propus de Brugada în 1991 (tabelul 5.1).

Tabel 5.1. Algoritmul Brugada

1. Absenta complexelor RS
2. Intervalul RS peste 100 msec
3. Prezenta disociatiei AV
4. Criterii de TV in $V_1(V_2)$ si V_6

Orice răspuns pozitiv indică tahicardie ventriculară.

Comparând cu aspectul electrocardiografic înregistrat, se constată un răspuns afirmativ la 2 din cele 4 etape ale algoritmului: lipsa complexelor RS în toate derivaţiile precordiale (aspectul înregistrat este de undă monofazică QS) şi distanţa RS peste 100 msec (în cazul nostru 140 msec).

O altă problemă o ridică eficienţa tratamentului antiaritmic. Practic, singurul medicament care se pare că a avut efect a fost mexitil în doză de 2 mg/min. Această doză însă nu a putut fi administrată un timp mai lung datorită riscului de stop cardiac. În rest, celelalte antiaritmice utilizate, cum ar fi sulfatul de magneziu (medicament de elecţie în torsada vârfurilor), xilina sau propranololul au avut o eficienţă discutabilă. Practic, evoluţia pacientei a fost dictată mai mult de eliminarea amitriptilinei din organism (conform datelor de farmacocinetică această eliminare durează aproximativ o săptămână) decât de tratamentul aplicat. Afirmaţia este susţinută şi de corelaţia între numărul şocurilor electrice administrate şi alungire intervelului QT (acestea nu au mai fost necesare odată cu revenire intervalului QT la normal).

Torsada vârfurilor este în general o tulburare de ritm autolimitată. Totuşi, aşa cum s-a observat şi în cazul prezentat, unele episoade mai lungi pot duce la deteriorare hemodinamică, necesitând defibrilare electrică pentru întrerupere.

O altă problemă o ridică etiologia tulburării de ritm. Incriminarea amitriptilinei s-a făcut pe baza datelor de anamneză, dar este posibil să fi contribui şi alţi factori,

Scanned with OKEN Scanner

cum ar fi consumul de alcool. Deşi este citată ca producând alungirea intervalului QT şi tulburări de ritm, totuşi în practică, se întâlnesc rar astfel de cazuri. Deasemenea, oricâte eforturi au fost depuse, nu s-a putut stabili exact doza de amitriptilină consumată.

O altă particularitate o reprezintă numărul mare de şocuri electrice administrate. Acestea au dus, aşa cum sa observat, la o creştere a enzimelor de necroză miocardică mult peste valorile înregistrate chiar în infarctul de miocard. Revenirea la normal s-a produs lent, aproximativ într-o săptămână. Energia eliberată a fost, cel mai frecvent, 200 J. Pragul de defibrilare nu a putut fi scăzut sub 100 J, energii mai joase necesitând şocuri repetate. Local, în ciuda unei mărci electrice importante, evoluţia a fost spre vindecare rapidă, fără alte complicaţii.

Trebuie subliniat şi faptul că rutina examenului cardiologic (examen fizic şi electrocardiogramă) pot deseori să nu deceleze afecţiuni grave, mulţi pacienţi necesitând continuarea explorării în clinici de specialitate.

Comparând cu aspectul electrocardiografic înregistrat, se constată un răspuns afirmativ la 2 din cele 4 etape ale algoritmului: lipsa complexelor RS în toate derivaţiile precordiale (aspectul înregistrat este de undă monofazică QS) şi distanţa RS peste 100 msec (în cazul nostru 140 msec).

Consideratii teoretice

Cazul reprezintă şi pretextul pentru o abordare teoretică a trei aspecte:

1. artmiile induse medicamentos (în special cele generate de alungirea intervalului QT);
2. sindromul QT lung;
3. tahicardia ventriculară tip "torsada vârfurilor".

1. Aritmii induse medicamentos

La ora actuală se consideră că peste 50 de medicamente pot produce alungirea intervalului QT şi, prin aceasta, să inducă tulburări de ritm maligne (tabelul 5.2)[1].

Clasele de medicamente sunt diverse, ele incluzând medicamente antiaritmice, psihotrope (cele mai numeroase, pe primul loc situându-se amitriptilina), antibiotice şi antimalarice, antihistaminice şi vasodilatatoare. Cel mai bine studiate sunt antiaritmicele, numeroase studii demonstrând că utilizarea acestora la grupe de pacienţi neselecţionaţi, ca tratament profilactic, a dus la creşterea mortalităţii. Date certe sunt până la ora actuală în ceea ce priveşte flecainida şi encainida (studiul CAST 1), moricizina (CAST 2), mexitilul (IMPACT), sotalolul (SWORD), chinidina (Coplen şi colab), chinidina, flecainida, disopiramida şi sotalolul (Nattel şi colab), chinidina şi procainamida (Moosvi şi colab)[2]. Creşterea supravieţuirii s-a constat doar la pacienţii cu insuficienţă cardiacă trataţi cu amiodaronă, date incerte fiind în ceea ce priveşte propafenona.

Problema a căpătat o tot mai mare amploare în ultimii ani, necesitând o reglementare specială din partea Societăţii Europene de Cardiologie privind studiul efectelor proaritmice la noile medicamente introduse în practica medicală[1].

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 5.2. Medicamente ce prelungesc intervalul QT.

Antibiotice şi antimalarice
Amantadină
Claritromicină
Clorochină
Cotrimoxazol
Eritromicină
Ketoconazol
Pentamidină
Chinină

Antiaritmice
Ajmalină
Amiodaronă
Bretilium
Disopiramidă
Ibutilidă
Procainamidă
Propafenonă
Chinidină
Sotalol

Vasodilatatoare
Bepridil
Papaverină (intracoronarian)

Antihistaminice
Astemizol
Hidroxizin

Psihotrope
Amitriptilină
Clomipramină
Clorpromazină
Doxepin
Haloperidol
Imipramină
Litiu
Periciclină
Sultoprid
Tioridazin
Timiperon
Trifluoperazină

Altele
Probucol
Vasopresină

după Haverkamp W, Breithardt B et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: Clinical and regulatory implications. Cardiovascular Research 2000; 47:219–233

2. Sindromul QT lung

La ora actuală este unanimă definirea alungirii intervalului QT exclusiv pe baza intervalului QT corectat în funcţie de frecvenţa cardiacă ($QTc=QT/\sqrt{RR}$). Valorile peste care se consideră patologic intervalul QT sunt date în tabelul 5.3[3].

Tabel 5.3. Valorile normale şi patologice ale intervalului QT

	Valorile QTc funcţie de vârstă şi sex		
	1 – 15 ani	Bărbaţi adulţi	Femei adulte
Normal	<0,44	<0,43	<0,45
Valori de graniţă	0,44 – 0,46	0,43 – 0,45	0,45 – 0,47
Sindrom QT lung	>0,46	>0,45	>0,47

După Moss AJ. Long QT Syndrome *in* Cardiac Arrhythmia: Mechanism, Diagnosis and Management (Podrid PJ, Kowey PR editors), Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland 1995.

Clasic, sindromul QT lung cuprinde două entităţi, şi anume o formă congenitală (sindrom Jarvell Lange-Nielsen care asociază surditatea şi sindromul Romano Ward fără surditate) şi o formă câştigată, iatrogenă (medicamentele

Scanned with OKEN Scanner

implicate fiind prezentate anterior în tabelul 5.1)[1]. O altă clasificare a sindromului QT lung congenital identifică trei forme distincte, în funcţie de cromosomul implicat[3].

Tabel 5. 4. Criterii de diagnsotic în sindromul QT lung

• Criterii ecg	
QTc	
>480 msec	3
460-470 msec	2
450 msec (barbaţi)	1
Torsada varfurilor	2
Unde T alternante	1
Incizura undei T în 3 derivaţii	1
Bradicardie (raportată la vârstă)	0.5
• Anamneză	
Sincopă	
De efort	2
De repaus	1
Surditate congenitală	0.5
• Antecedente heredo-colaterale	
Rude cu sindrom QT lung	1
Rude cu moarte subită sub 30 de ani	0.5

Scor: sub 1=probabilitate joasă; 2 sau 4=probabilitate intermediară; >4=probabilitate înaltă
După Chiang C-E, Roden DM. The Long QT Syndromes: Genetic Basis and Clinical Implications. J Am Coll Cardiol 2000;36:1–12.

Formele clinice sunt reprezentate de pacientul tânăr care prezintă o sincopă de etiologie neprecizată, rudele pacienţilor cu sindrom QT lung congenital sau descoperirea electrocardiografică întâmplătoare, la un examen de rutină, a unui interval QT alungit.

Ca tratament, în absenţa tulburărilor de ritm, acesta are o valoare în principal profilactică. Se pot administra, la pacienţii cu frecvenţă cardiacă normală sau tahicardici, betablocante, la pacienţii bradicardici s-au obţinut rezultate prin implantarea de stimulator cardiac iar în cazul lipsei de răspuns la aceste metode se poate practica simpatectomia cervico-toracică. În general, sindromul QT lung contraindică administrarea oricărui antiaritmic (mai ales a celor de clasă I şi III care cresc intervalul QT). Se exclud de la această regulă xilina, mexitilul, sulfatul de magneziu şi propranololul, medicamente cu efect minim asupra intervalulu QT dar extrem de utile în tratamentul tulburărilor maligne de ritm la aceşti pacienţi[3].

3. Torsada vârfurilor

Definirea acestei tulburări de ritm ventricular cu aspect particular a suferit în timp o serie întreagă de modificări, de la negarea ei totală ca formă particulară de tahicardie ventriculară, până la includerea în cadrul ei a oricărei forme de tahicardie ventriculară la pacienţii cu sindrom QT lung. O formulare echilibrată între aceste extreme pare fi cea enunţată în 1995 de Priori şi Schwartz[5]:

Scanned with OKEN Scanner

"Torsada vârfurilor reprezintă o formă de tahicardie ventriculară polimorfă, caracterizată prin rotaţia axei complexului QRS cu 180°, asociată cu alungirea intervalului QT şi care poate fi întreruptă prin stimulare rapidă".

La ora actuală, se consideră că este generată de o multitudine de situaţii clinice cum ar fi sindromul QT lung congenital, administrarea unor medicamente (tabelul 5.1), bradiaritmiile, modificări metabolice (hipocalcemie, hipomagneziemie, hipopotasemie, hipotiroidie), deficite nutriţionale (anorexia nervoasă), boli cerebrovasculare (hemoragia subarahnoidiană, traumatismele cranio-cerebrale).

Principalele caracteristici electrocardiografice sunt prezentate în tabelul 5.5[5].

Tabel 5.5. Principalele caracteristice electrocardiografice ale torsadei vârfurilor

Intervalul QT	QTc>0,44, QT>0,5
Aspectul ecg anterior torsadei	Secvenţă de iniţiere lung-scurt Undă U amplă
Morfologia	Rotaţia completă a QRS şi T Fenomen R/T
Frecvenţa	150 – 250/min
Durata	De obicei 5 – 20 complexe
Terminarea	De obicei nesusţinută, dar poate degenera în fibrilaţie ventriculară

după Eckardt L , Haverkamp W, Borggrefe M, Breithard G. Experimental models of torsade de pointes Cardiovascular Research 1998; 39: 178–193.

Patogenic, sunt implicate două mecanisme majore în apariţia torsadei vârfurilor: alungirea duratei potenţialului de acţiune şi apariţia postdepolarizărilor precoce. Studiile experimentale au demonstrat (de exemplu pentru sotalol – fig. 5.5) un efect de prelungire a fazei de platou a potenţialului de acţiune în special la nivelul celulelor M (din miocardul mijlociu). Aceasta se exprimă electrocardiografic prin alungirea intervalului QT, concomitent cu o creştere a dispersiei perioadei refractare, generând în final condiţiile electrofiziologice pentru un circuit de reintrare[6].

Concomitent, datorită modificării fluxurilor ionice, apar postpotenţiale precoce în fazele 2 şi 3 ale potenţialului de acţiune (fig. 5.6).

Recent, s-a demonstrat experimental că acestea sunt generate de o fază de precondiţionare, dependentă de transportul transmembranar de calciu[7]. La rândul lor, postpotenţialele precoce pot genera extrasistole care să intre în circuitele de reintrare descrise anterior, generând astfel torsadă (fig. 5.7).

Aceste date teoretice au fost demonstrate şi experimental, perfuzând continuu cu sotalol în doze toxice animalul de experienţă, ceea ce a dus la alungirea intervalului QT, o extrasistolă spontană sau un stimul programat genenrând torsadă de vârfuri[6].

Scanned with OKEN Scanner

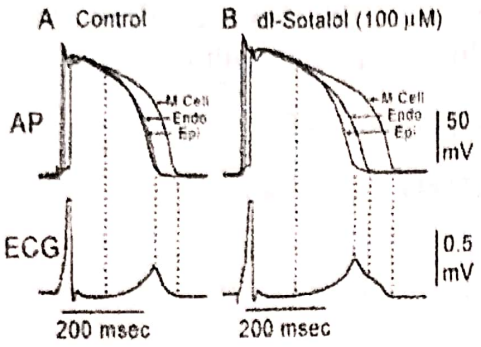


Fig. 5.5. Alungirea duratei potenţialului de acţiune în cursul perfuziei cu sotalol. (după Haverkamp W, Breithardt B et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: Clinical and regulatory implications. Cardiovascular Research 2000; 47:219–233).

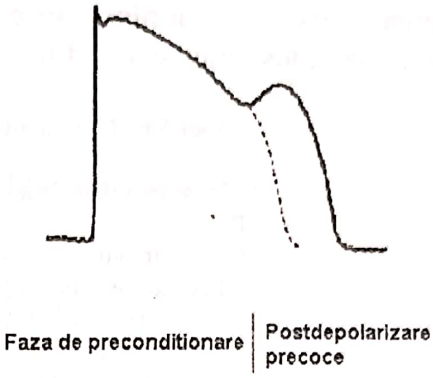


Fig. 5.6. Mecanismul postdepolarizărilor precoce (explicaţii în text). (după Volders PGA et al. Progress in the understanding of cardiac early afterdepolarizations and torsades de pointes: time to revise current concepts. Cardiovascular Research 2000; 46: 376–392).

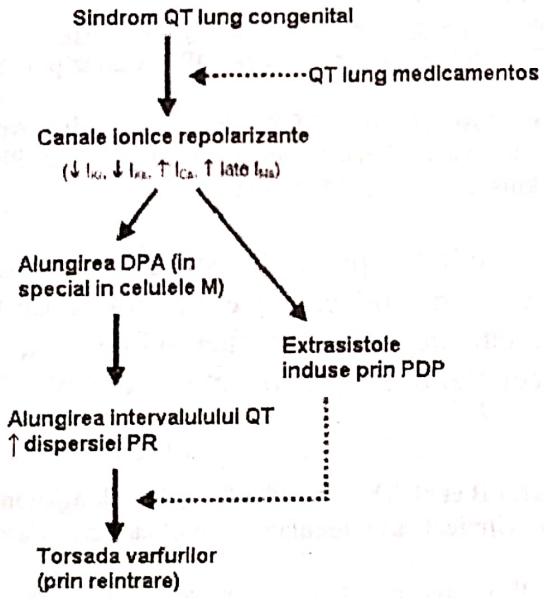


Fig. 5.7. Mecanismul de producere în torsada vârfurilor (DPA durata potenţialului de acţiune; PDP postdepolarizări precoe; PR perioada refractară) (după Haverkamp W, Breithardt B et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: Clinical and regulatory implications. Cardiovascular Research 2000; 47:219–233).

Tratamentul torsadei (tabelul 5.6) este prezentat prin prisma gambitului sicilian, care presupune identificarea "parametrului vulnerabil" şi a modalităţilor de influenţare terapeutică a acestuia [5]. Practic, se utilizează în caz de bradicardie creşterea frecvenţei cardiace cu perfuzie cu isoproterenol (până la o frecvenţă de 90/min) sau prin stimulator cardiac temporar sau definitiv (reglat la o frecvenţă de 90 – 110/min). Blocarea fluxurilor ionice spre interior se realizează cu sulfat de magneziu (tratament de elecţie) în doze de 2 – 3 g bolus i.v. sau perfuzie contină.

Scanned with OKEN Scanner

Creşterea fluxurilor ionice spre exterior este deocamdată doar în fază experimentală, testându-se efectul nicorandilului şi al pinacidilului.

Tabel 5.6. Tratamentul torsadei vârfurilor

Mecanismul aritmiei
PDP
Parametri vulnerabili
DPA (sa fie scurtata)
PDP (sa fie inhibate)
Cai terapeutice
1a. Scurtarea DPA activand fluxul ionic spre exterior
1b. Scurtarea DPA crescand frecventa cardiaca
2. Inhibarea PDP blocand fluxurile ionice spre interior
Locuri de actiune
1a. activarea I_k
1b. stimularea receptorilor beta si inhibarea rec. M
2. blocarea I_{Cal} si I_{Na}
Medicamente
1. betaagonisti
2. blocanti ai canalelor de calciu si sodiu, Mg

PDP=postdepolarizari precoce DPA=durata potentialului de actiune

După Moss AJ. Long QT Syndrome *in* Cardiac Arrhythmia: Mechanism, Diagnosis and Management (Podrid PJ, Kowey PR editors), Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland 1995.

De reţinut pentru activitatea practică, este că o torsadă care nu răspunde la acest tratament specific se tratează ca orice altă formă de tahicardie ventriculară: şoc electric extern în caz de degradare hemodinamică, xilină, mexitil[8]. Cazul prezentat exemplifică cel mai bine acest punct de vedere.

Bibliografie

1. Haverkamp W, Breithardt B et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: Clinical and regulatory implications. Cardiovascular Research 2000; 47:219–233.
2. Nattel S. Experimental evidence for proarrhythmic mechanisms of antiarrhythmic drugs. Cardiovascular Research 1998; 37: 567–577.
3. Moss AJ. Long QT syndrome. În Cardiac Arrhythmia: Mechanism, Diagnosis and Management (Podrid PJ, Kowey PR editors), Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland 1995.
4. Chiang CE, Roden DM. The Long QT Syndromes: Genetic Basis and Clinical Implications. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1–12.
5. Priori SG, Diehl L, Schwartz P. Torsades de Pointes. În Cardiac Arrhythmia Mechanism, Diagnosis and Management (Podrid PJ, Kowey PR editors), Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland 1995.
6. Eckardt L, Haverkamp W, Borggrefe M, Breithard G. Experimental models of torsade de pointes Cardiovascular Research 1998; 39: 178–193.
7. Volders PGA et al. Progress in the understanding of cardiac early afterdepolarizations and torsades de pointes: time to revise current concepts. Cardiovascular Research 2000; 46: 376–392.
8. Zipes DP. Specific Arrhythmias: Diagnosis and Treatment. În Heart Disease (E. Braumwald editor), W.B. Saunders Company 1998.

Scanned with OKEN Scanner

6 BOALA NODULUI SINUSAL

Mihai Dan Datcu, Ion Fermeşanu, Ileana Antohe

Boala nodului sinusal (B. N. S.), entitate clinică relativ recent definită (Ferrer MI, 1968), se caracterizează prin variate manifestări clinice, în general nespecifice, având drept suport disfuncţia nodului sinusal obiectivată electrocardiografic prin modificări ale automatismului sinusal sau / şi conducerii sino – atriale.

Pacienta A. L., în vârstă de 61 de ani, se internează în Clinica I Medicală Cardiologică "C. I. Negoiţă" în luna august 1995, pentru severă decompensare cardiacă globală acuzând dispnee de repaus cu ortopnee, hepatalgie de efort, edeme masive membrele inferioare, palpitaţii şi oligurie.

Fostă muncitoare într-o secţie de fabricat mobilă, pensionată medical la vârsta de 45 de ani, nefumătoare şi fără consum cronic de alcool recunoscut, bolnava a prezentat 6 sarcini urmate de 4 avorturi şi 2 naşteri la termen, pe cale naturală, necomplicate.

Pacienta provine dintr-o familie cu patologie cardio-vasculară semnificativă: mama a decedat la vârsta de 70 de ani prin accident vascular cerebral, tatăl a decedat la vârsta de 71 de ani urmare, se pare , a evoluţiei unei afecţiuni cardiace şi are o soră, în viaţă, de 59 de ani diagnosticată cu cardiopatie ischemică.

Antecedentele personale patologice, în afara celor legate de afecţiunea de bază, sunt nesemnificative, istoricul bolii actuale acoperind circa 17 ani, informaţii documentate fiind însă accesibile doar pentru ultimii 4 ani:

- la 44 de ani, într-o clinică medicală cu profil cardiologic, a fost diagnosticată cu infarct miocardic anterior , evoluţia ulterioară, dominată de fenomene de insuficienţă ventriculară stângă, determinând pensionarea medicală (la 45 de ani);
- în jurul vârstei de 58 de ani a prezentat repetate episoade tahiaritmice supraventriculare (fibrilaţie şi flutter atrial) reduse spontan sau medicamentos;
- la 59 de ani este diagnosticată cu cardiomiopatie dilatativă (de etiologie mixtă , ischemică şi toxică), fibrilaţie atrială persistentă , insuficienţă cardiacă cronică clasa II NYHA (fig. 6.1) pentru care se recomandă tratament digitalo-diuretic, vasodilatator (IECA) şi anticoagulant oral.
- între 59 şi 61 de ani se reinternează de 5 ori pentru fenomene de decompensare cardiacă globală, determinate de nerespectarea indicaţiilor

Scanned with OKEN Scanner

dietetice, de efort inadecvat, de tratament intermitent sau infecţii intercurente;

- în ultimile 2 săptămâni anterior internării acuză scăderea toleranţei la efort, agravarea progresivă a dispneei, cu repetate episoade de astm cardiac, palpitaţii şi oligurie , motive care determină actuala internare.

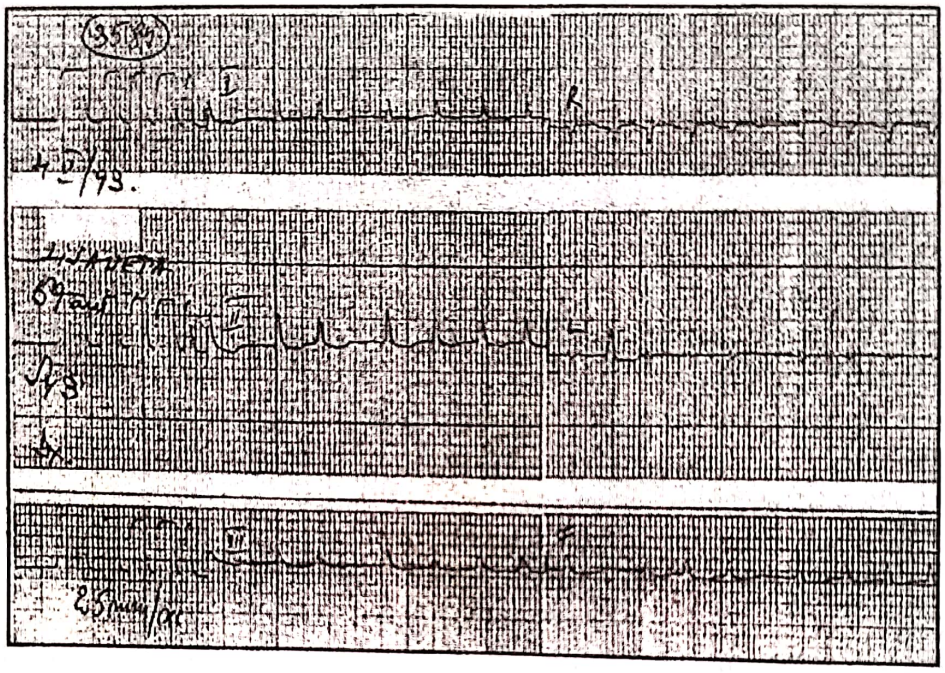


Fig. 6.1. Fibrilaţie atrială (1993).

Examenul fizic în momentul internării obiectivează o pacientă afebrilă, normoponderală (T = 160 cm. , G = 65 kg.), cu stare generală net influenţată, cu dispnee de repaus (28 respiraţii / min.), prezentând:

- tegumente palide, reci, acoperite de transpiraţii profuze, cu cianoza extremităţilor;
- edeme masive membrele inferioare;
- raluri subcrepitante la baza toracelui , bilateral;
- vârful cordului în spaţiul VI i.c. stâng la 3 cm. înafara liniei medio-claviculare;
- zgomote cardiace ritmice, tahicardice (160 b. / min.);
- suflu sistolic apexo-axilar gradul IV/VI de regurgitare mitrală; artere periferice slab pulsatile, simetric; jugulare turgescente gradul II;
- TA = 90 / 60 mmHg;
- hepatomegalie de stază la 4cm. sub rebordul costal, sensibilă la palpare, cu reflux hepato-jugular;
- oligurie.

Scanned with OKEN Scanner

Ipoteza clinică de decompensare cardiacă globală pe fondul controlului inadevat al tulburării de ritm (fibrilaţie atrială permanentă) in condiţiile lipsei de complianţă cunoscută şi recunoscută a bolnavei, impusă de examenul fizic, a fost confirmată de prima electrocardiogramă care a obiectivat flutterul atrial cu conducere 2/1 , cu f.v. de 170 b/min (fig. 6.2).

Evaluarea imagistică cardiacă a evidenţiat importantă cardiomegalie radiologic (ICT = 0.65) şi ecocardiografic (AS = 65 mm, AD = 55 mm, VS = 66 mm, VD = 50 mm), cu hipokinezie difuză şi FE = 30 %.

Bilanţul biochimic funcţional hepatic şi renal a indicat ficat şi rinichi cardiac (TGO = 64 ui, TGP = 55 ui, uree = 95 mg% , creatinină = 1,6 mg%) fără a evidenţia alţi factori precipitanţi ai decompensării cardiace cu excepţia valorii GGT de 65 ui , posibil marker al consumului cronic de alcool, nerecunoscut de pacientă.

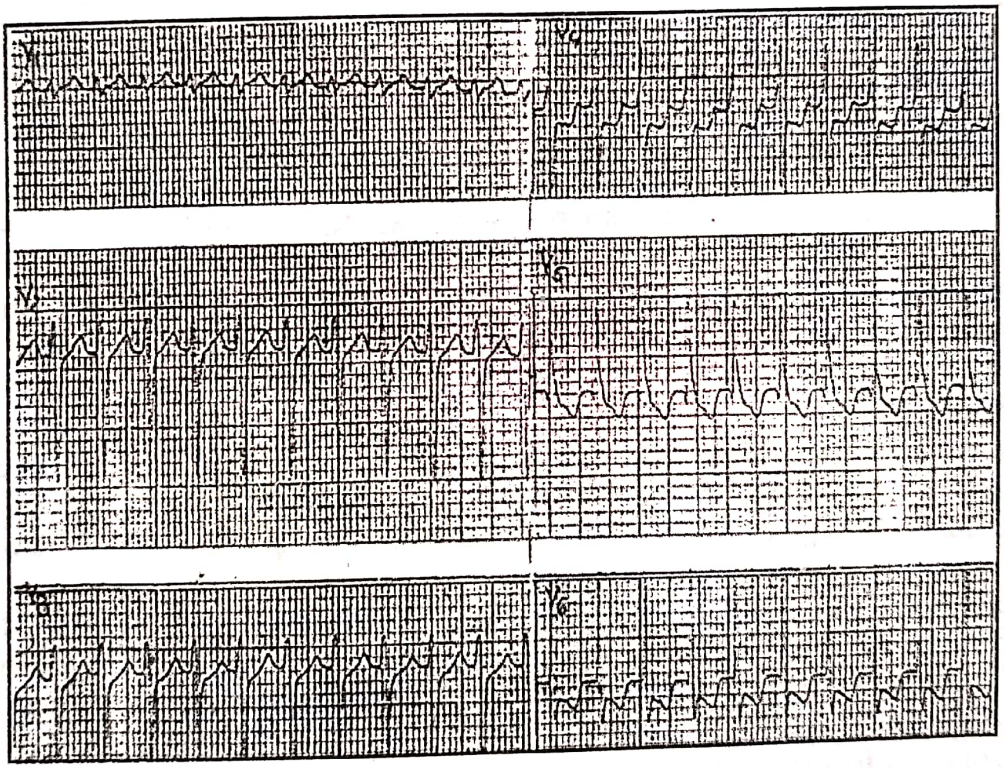


Fig. 6.2. Flutter atrial 2 / 1.

Imposibilitatea controlului adecvat al tulburării de ritm supraventriculare prin tratamentul digitalic , dar mai ales surprinderea unor scurte perioade de bradicardie sinusală 45–55 b/min. (fig. 6.3) au sugerat ipoteza unei disfuncţii a nodului sinusal (sindrom bradi-tahiaritmic) demascată de tratamentul tonicardiac şi cel mai probabil agravată de acesta.

Ipoteza a fost neechivoc confirmată prin monitorizare electrocardiografică tip Holter 24 de ore , metodă care a cuantificat amploarea disfuncţiei sinusale, a obiectivat prezenţa aritmiei extrasistolice ventriculare asociate şi, în final, a modificat radical strategia terapeutică. (fig. 6.4).

Scanned with OKEN Scanner

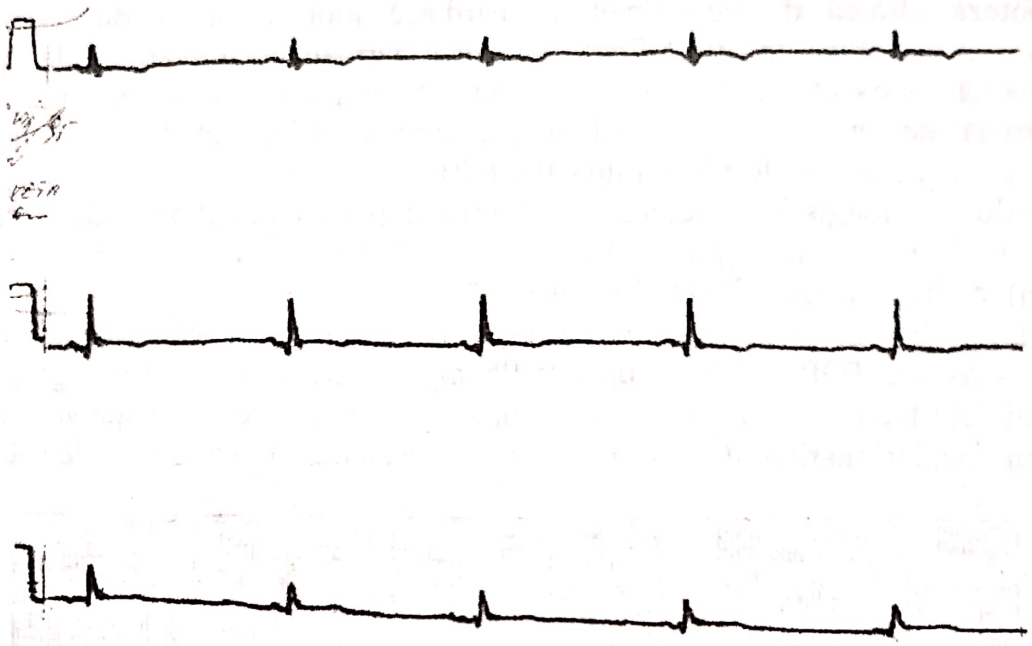


Fig. 6.3. Bradicardie sinusală.

Rezultatul monitorizării electrocardiografice Holter , imposibilitatea renunţării la tratamentul digitalic şi necesitatea asocierii unei terapii antiaritmice pentru controlul aritmiei extrasistolice ventriculare a determinat asocierea cardiostimulării artificiale permanente.

S-a optat pentru cardiostimulare artificială tip VVI (singura accesibilă), efectuată prin tehnica clasică, cu plasarea sondei de stimulare în vârful ventriculului drept pe calea venei delto-pectorale stângi şi plasarea generatorului în buzunar subcutanat subclavicular stâng.

Sub protecţia cardiostimulării artificiale permanente, tratamentului digitalo-diuretic, vasodilatator (IECA) şi anticoagulant oral s-a asociat tratamentul cu amiodaronă per os pentru controlul episoadelor tahiaritmice supraventriculare şi a aritmiei extrasistolice ventriculare.

Evoluţia a fost favorabilă cu ameliorarea netă a dispneei, dispariţia edemelor şi creşterea toleranţei la efort, pe fondul controlului adecvat al tulburărilor de ritm, monitorizarea electrocardiografică, inclusiv Holter, obiectivând cvasitotala dominanţă a ritmului ventricular stimulat 70 / min (fig. 6.5).

Impactul favorabil al strategiei terapeutice alese s-a menţinut în timp, evaluarea clinico-imagistică la un an de la iniţierea cardiostimulării artificiale permanente indicând o toleranţă la efort acceptabilă, minimă retenţie hidrică, reducerea cardiomegaliei (ICT=0.59), preponderenţa ritmului ventricular stimulat şi cvasinormalizare funcţională hepatică şi renală.

Scanned with OKEN Scanner

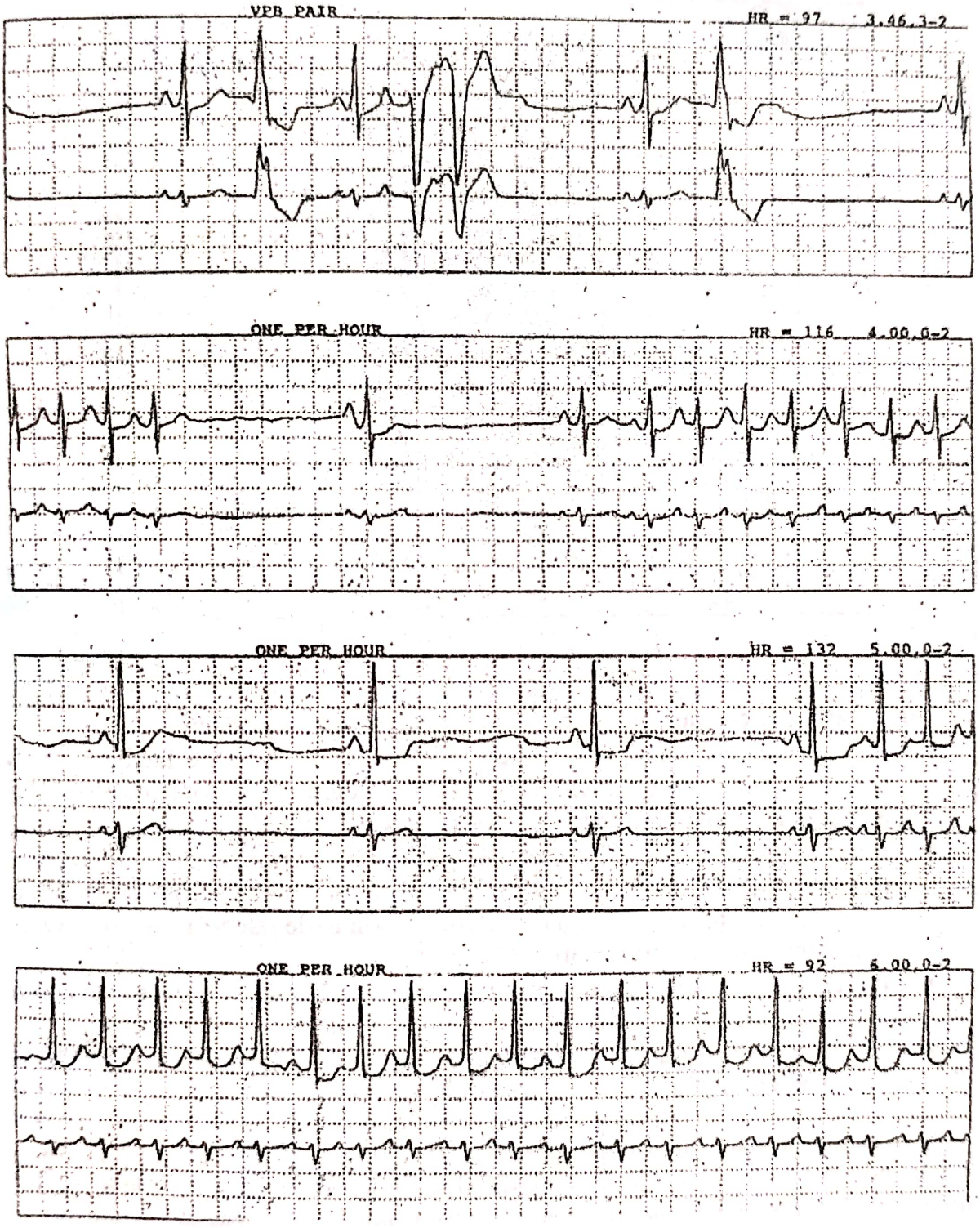


Fig. 6.4. Secvenţe ale monitorizării electrocardiografice Holter.

Scanned with OKEN Scanner

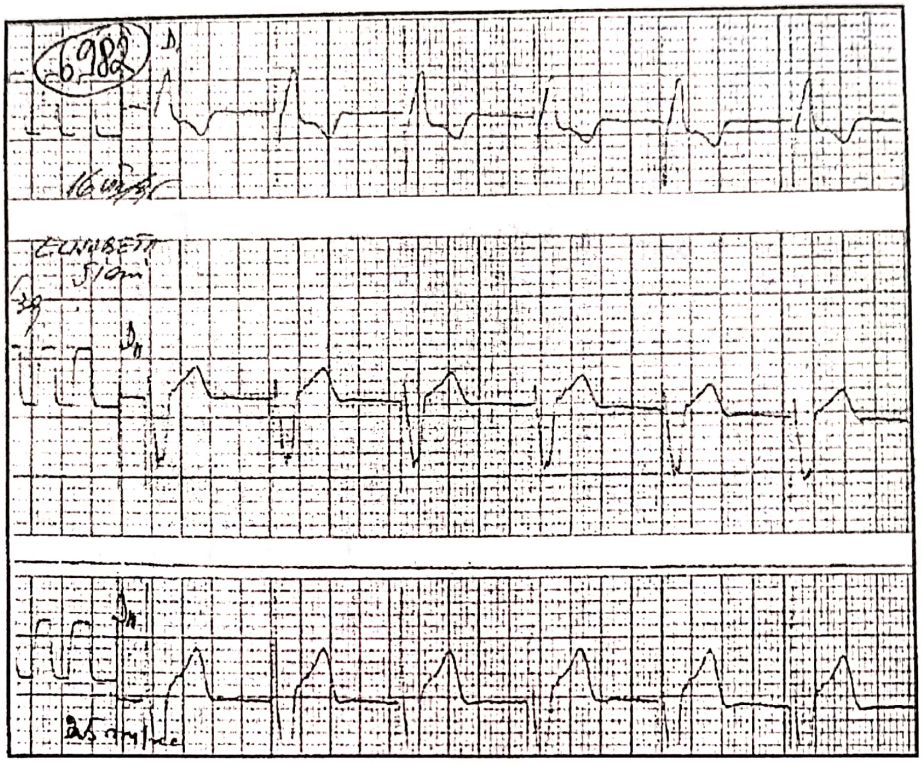


Fig. 6.6. Ritm ventricular stimulat.

Particularităţile cazului sunt reprezentate de următoarele aspecte:

- infarct miocardic la o femeie de 44 de ani fără cumul de factori de risc cardiovasculari majori (aspectul electrocardiografic în momentul luării în evidenţă nu confirmă sechela necrozei miocardice)
- imposibilitatea precizării factorului etiologic al cardiomiopatiei dilatative, cel mai probabil factorului ischemic miocardic (nedovedit) i se asociază atât factorul toxic miocardic (consum cronic de alcool) cât şi efectul tahiaritmiei supraventriculare persistente.
- disfuncţia nodului sinusal (sindromul bradi-tahiaritmic) a fost demascată de tratamentul cu digoxin.
- evoluţia neaşteptat de favorabilă după cardiostimulare artificială permanentă tip VVI.

Disfuncţia nodului sinusal este definită cu termeni variaţi, unanim acceptaţi (boala nodului sinusal, sindromul bradi-tahiaritmic, sincopa sino-atrială, nodul sinusal leneş) în relaţie cu manifestările electrocardiografice, care pot include:

- bradicardie sinusală marcată, persistentă şi neinfluenţabilă;
- alternanţa bradi-tahiaritmie;
- oprirea sinusală sau / şi blocul sino-atrial;
- pauza lungă post extrasistolă atrială sau post cardioversia unei tahiaritmii supraventriculare;

Scanned with OKEN Scanner

- imposibilitatea obţinerii ritmului sinusal post cardioversie;
- timp de recuperare a nodului sinusal prelungit după pacing atrial;
- fibrilaţie atrială (mai puţin comun flutter atrial) permanentă sau paroxistică cu frecvenţă ventriculară joasă, precedată sau urmată de bradicardie sinusală, oprire sinusală sau bloc sino-atrial;
- ritm joncţional de evadare (cu sau fără activitate sinusală lentă sau instabilă);
- sindromul de sinus carotidian;
- coexistenţa blocului atrio-ventricular sau / şi intraventricular;
- orice combinaţie a manifestărilor electrocardiografice descrise.

Termenul de BNS (*sick sinus syndrome*) este folosit pentru a descrie un larg spectru de manifestări clinice, uneori intermitente, de la sincopă sau stări presincopale (ameţeli, vertij) la tulburări vizuale şi auditive , până la manifestări cardio-vasculare diverse (palpitaţii , agravarea fenomenelor de insuficienţă cardiacă sau / şi ischemie miocardică).

Din punct de vedere etiopatogenic este incriminat în principal factorul ischemic şi, atunci când acesta este eliminat, procesul sclero-degenerativ implicând nodul sinusal şi joncţiunea sino-atrială explică majoritatea cazurilor de BNS.

Pornind de la aceste dovezi este explicabil de ce manifestările de disfuncţie a nodului sinusal sunt mai frecvent întâlnite la pacienţi cu cardiopatie ischemică, cardiomiopatii, amiloidoză cardiacă şi mai rar în cazurile de valvulopatii reumatismale, cardiopatii congenitale, hipertensiune, miocardite sau pericardite etc.

Un procent semnificativ este reprezentat de grupul de pacienţi fără o etiologie aparentă, vârsta tânără nu este chiar o excepţie (unele morţi subite la tineri atleţi au fost ipotetic explicate prin disfuncţie de nod sinusal) iar femeile vârstnice par mai expuse.

Diagnosticul BNS ,nu rareori dificil, parcurge etapele clasice, cu particularitatea evaluării noninvazive şi invazive a activităţii nodului sinusal, având tot timpul în atenţie caracterul deseori intermitent al disfuncţiei sinusale şi în consecinţă şi al manifestărilor clinice.

În prezenţa suspiciunii clinice motivate (manifestări clinice în context etiopatogenic sugestiv), după un diagnostic diferenţial competent (absenţa medicaţiei depresoare a activităţii nodului sinusal, boli cerebro-vasculare etc.), diagnosticul pozitiv al BNS parcurge următoarele etape:

- monitorizare prin electrocardiografie standard fortuită şi la cerere (în relaţie cu acuzele subiective).
- monitorizare electrocardiografică tip Holter 24 – 48 de ore capabilă să surprindă inclusiv manifestările intermitente ale disfuncţiei nodului sinusal şi să indice relaţia cu manifestările clinice, elemente care au impus metoda drept „standardul de aur„ al evaluării diagnostice a BNS.
- teste farmacologice de evaluare a activităţii nodului sinusal:

*testul cu Atropină 0, 04 mg. / kg. i.v.

Scanned with OKEN Scanner

*testul cu Izopropilnoradrenalină 3 µg./ min. perfuzie i.v.

*dubla blocadă autonomă (Atropină 0,04 mg/kg. şi Propranolol 0,02 mg/kg) care permite calcularea frecvenţei cardiace intrinseci (FCI) care se raportează la frecvenţa cardiacă intrinsecă teoretică (FCIT), calculată după formula:

FCIT = 118,1 – (0,57 x vârsta în ani)

Valorile frecvenţei cardiace (FC), obţinute prin testele farmacologice, considerate anormale (marker al disfuncţiei sinusale) sunt următoarele:

- creşterea FC sub 50 % la testul cu Atropină;
- creşterea FC sub 25 % la testul cu Izopropilnoradrenalină;
- FCI scăzută cu peste 10 % în raport cu FCIT.
- testul de efort cu răspuns inadecvat al FC (sub 120 b/min la bicicleta ergometrică).
- masajul sinusului carotidian (pauză sinusală de peste 3 secunde).
- studiul electrofiziologic invaziv, marker neechivoc al disfuncţiei nodului sinusal, nu întotdeauna necesară, prin electrostimulare endoatrială programată, cu determinarea următorilor parametri:

*timpul de recuperare a nodului sinusal (TRNS) – normal sub 1500 msec.

*timpul de recuperare a nodului sinusal corectat (TRNSc) – normal sub 550 msec.

TRNSc = TRNS – DCSB (durata ciclului sinusal de bază)

*timpul de conducere sino-atrială (TCSA) – normal sub 120 msec.

* timpul efectiv de conducere atrio-sino-atrială (TECASA) – normal sub 220 msec.

Diagnosticul disfuncţiei nodului sinusal nu este întotdeauna simplu, şi tocmai din acest motiv sunt de reţinut o serie de aspecte importante:

- manifestările clinice şi / sau electrocardiografice se pot manifesta intermitent astfel că, evaluarea diagnostică, iniţial negativă, trebuie repetată în contextul recurenţei acestora.
- evaluare electrofiziologică invazivă în limite normale nu exclude diagnosticul de BNS.
- monitorizarea electrocardiografică tip Holter 24-48 de ore rămâne „standardul de aur„ al obiectivării disfuncţiei sinusale , un rezultat neechivoc făcând inutilă testarea electrofiziologică invazivă şi motivând sancţiunea terapeutică radicală.

Tratamentul de elecţie al pacienţilor cu BNS este reprezentat de cardiostimularea artificială permanentă care asigură controlul bradiaritmiei şi asocierea cu riscuri minime a medicaţiei antiaritmice pentru controlul episoadelor tahiaritmice sau / şi a altor aritmii asociate.

Cardiostimularea artificială permanentă poate fi temporizată la pacienţii asimptomatici care nu necesită medicaţie antiaritmică sau / şi cu efect depresor al activităţii nodului sinusal.

Scanned with OKEN Scanner

Tipul de cardiostimulare ideal al acestor pacienţi este stimularea bicamerală , atrio-ventricular secvenţială , cu frecvenţă adaptabilă (DDDR).

În final, rezumând datele esenţiale referitoare la BNS , se poate concluziona:

- incidenţa maximă este în decada 6 şi 7 de viaţă, dar orice grup de vârstă poate fi afectat;
- manifestările clinice şi electrocardiografice sunt variate şi nu de puţine ori cu caracter intermitent;
- bradicardia sinusală este considerată manifestarea precoce a BNS, iar fibrilaţia atrială stadiul său final;
- sindromul bradi-tahiaritmic este o manifestare comună a BNS avansată;
- monitorizarea electrocardiografică Holter este „standardul de aur„ al diagnosticului de BNS;
- terapia antiaritmică singură este ineficientă în BNS , şi toţi pacienţii simptomatici necesită cardiostimulare artificială permanentă (ideal DDDR);
- prognosticul pe termen lung este imprevizibil , deşi cardiostimularea artificială precoce a ameliorat calitatea vieţii şi speranţa de viaţă a acestor pacienţi.

Bibliografie

1. Andersen HR et al. Arterial thromboembolism in patients with sick sinus syndrome: prediction from pacing mode, atrial fibrillation, and echocardiographic findings. Heart 1999; 81: 412-418.
2. Andersen HR et al. Atrioventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome. Circulation 1998; 98: 1315-1321.
3. Adan V, Crown LA. Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome. Am Fam Physician 2003; 67 (8): 1725-1732.
4. Braunwald E. Heart disease. Philadelphia, W. B. Saunders, 6-th edition, 2000.
5. Chung KE. Sick sinus syndrome. În Quick reference to cardiovascular diseases. 3-rd edition, Williams and Wilkins, Baltimore, 1987.
6. Cheng OT. Optimal pacing mode for sick sinus syndrome. Circulation 1999; 100: e143.
7. Jeffrey K, Parsonnet V. Cardiac pacing 1960–1985. Circulation 1998; 97: 1978-1991.
8. Kose S et al. Electrical injury as a possible cause of sick sinus syndrome. J Korean Med Sct 2003; 18: 114-115.
9. Lamas AG et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus node dysfunction. N Engl J Med 2002; 346: 1854-1862.
10. Mangrum JM, DiMarco PJ. The evaluation and management of bradycardia. N Engl J Med 2000; 342: 703-709.
11. Marketou ME et al. Assessment of myocardial adrenergic innervation in patients with sick sinus syndrome : effect of asynchronous ventricular activation from ventricular apical stimulation. Heart 2002; 88: 255-259.
12. Marshall et al. AAI pacing for sick sinus syndrome : first choice on all counts. Heart 1998; 80: 315-316.
13. Marcu C. Diagnostic electrocardiografic. Ed. Junimea, Iaşi 1986.
14. Nielsen JC et al. Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomized to single-chamber atrial or ventricular pacing. Circulation 1998; 97: 987-995.

Scanned with OKEN Scanner

15. Nielsen JC et al. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome : echocardiographic and clinical outcome. JACC 2003; 42 (4): 614-623.
16. Negoiţă C.I.(moderator). Disfuncţia nodului sinusal (masă rotundă). Rev Med Chir 1985; LXXXIX Nr. 1.
17. Podrid JPh, Kowey RP (sub red). Cardiac Arrhythmia. Williams and Wilkins, Baltimore 1995.
18. Pescariu S et al. Ghid clinic de electrofiziologie cardiacă. Ed. Brumar, Timişoara 2000.
19. Spitzer et al. Pacing of the atria in sick sinus syndrome trial: preventive strategies for atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26 (1 Pt 2): 268-271.
20. Sreian C, Luca C. Tulburările de ritm şi de conducere ale inimii. Ed. Academiei române, Bucureşti 1984.
21. Topol J E. Textbook of cardiac medicine. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1998.
22. *** Physiologie et pathologie du nœud sinusal. Cœur et médecine interne 1979; XVIII Nr. 1: 44-115.
23. *** ACC / AHA Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. JACC 1995; 26: 555-573.
24. *** ACC / AHAGuidelines for implantation of cardiac pacemekers and antiarrhytmia devices. JACC 1998; 31: 1177-1209.
25. *** ACC/ AHA Guidelines for ambulatory electrocardiography. JACC 1999; 34: 912-948.

Scanned with OKEN Scanner

7 DISECTIA DE AORTA ASCENDENTA

M.D. Datcu, Maria Stoenescu

Prezentăm cazul bolnavei G.L. de 32 de ani, din Iaşi, profesoară, internată în Clinica I Medicală Cardiologică "C.I. Negoiţă" în martie 2003.

Debutul afecţiunii cu astenie importantă şi stare confuzională avansată a ridicat medicului din ambulator câteva probleme de diagnostic diferenţial şi anume:

1. Sarcină ectopică complicată - dar examenul ginecologic a fost normal, ciclurile menstruale normale.

2. Accident vascular cerebral. Examenul neurologic subliniază următoarele semne: astenie, stare confuzională, amnezie retrogradă, mersul în ortostatism este posibil cu sprijin.

Reluarea anamnezei şi dialogul mai atent cu aparţinătorii scot în evidenţă un simptom important şi anume durere retrosternală intensă cu iradiere inteoscapulovertebrală. În această stare şi cu cele două examene (ginecologic, neurologic) bolnava ajunge în Unitatea de Primire Urgenţe a Spitalului Clinic de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi.

Anamneza relevă două date importante:

- bolnava prezintă sindrom Marfan diagnosticat la 10 ani;
- bolnava a avut doi fraţi cu sindrom Marfan ambii decedaţi.

La examenul clinic se remarcă:

- aspect marfanoid, longilin, cu arahnodactilie, hiperlaxitate articulară;
- reflexe osteotendinoase vii;
- subluxaţii de cristalin;
- suflu sistolic în focarul aortei cu iradiere pe ambele artere carotide;
- suflu diastolic în focarul Erb cu iradiere apexiană;
- puls radial simetric bilateral;
- TA 110/10 mmHg.

În acest moment primul diagnostic ce pare valid este insuficienţa aortică (acută) la o bolnavă cu un sindrom Marfan indubitabil.

Dacă luăm în considerare triada:

- durere retrosternală
- insuficienţă aortică acută
- sindrom Marfan

atunci diagnosticul cert în acest moment este

Scanned with OKEN Scanner

- *DISECȚIE DE AORTĂ ASCENDENTĂ.*

Confirmarea diagnosticului clinic a adus-o examenul ecocardiografic (TTE) care a arătat (fig. 7.1):

- disecție de aortă ascendentă care depășește crosa aortei;
- tulburare de kinetică a valvei aortice cu regurgitare diastolică gradul III;
- flap intimal până la crosa aortei;
- Ao 31 mm la inel și 65 mm după inel;
- SIV 10 mm, PLVS 10 mm;
- AS 35 mm, AD 38 mm;
- VS 60 mm, VD 30 mm.

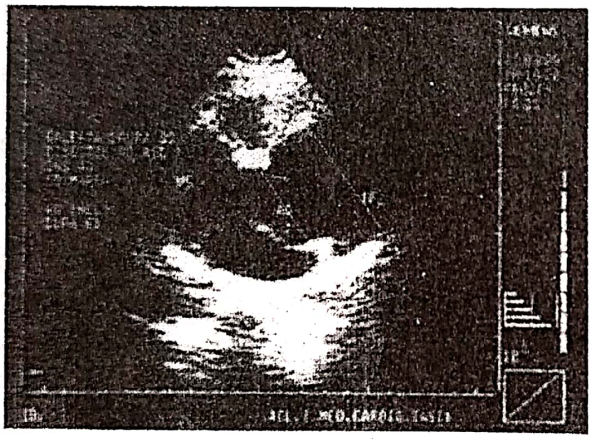


Fig. 7.1. Examen ecocardiografic - aorta 31 mm la inel și 65 mm după inel

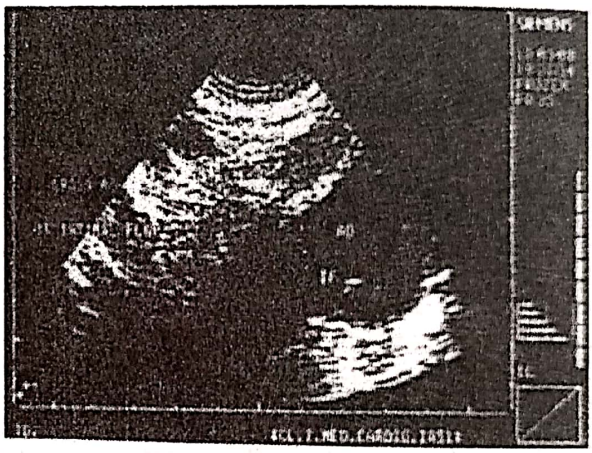


Fig. 7.1. Examen ecocardiografic - flap intimal (IF).

În acest fel, diagnosticul final devine:

- *DISECȚIE DE AORTĂ ASCENDENTĂ*
- *INSUFICIENȚĂ AORTICĂ ACUTĂ*
- *SINDROM MARFAN*

Bolnava este dirijată sub supraveghere medicală continuă la Clinica de Chirurgie Cardiovasculară a Spitalului Fundeni București unde se practică în urgență următoarea intervenție:

- înlocuirea valvei aortice (proteză cu disc);
- înlocuirea aortei ascendente și crosei aortice cu tub de dacron;
- reimplantarea vaselor mari de la baza gâtului și a arterelor coronare în tubul de dacron (fig. 7.2).

Acest caz se pretează la comentarii vizând două aspecte:

Scanned with OKEN Scanner

- A. disecţia de aortă ascendentă;
- B. sindromul Marfan.

A. Disecţia de aortă
Are ca manifestări clinice caracteristice următoarele:

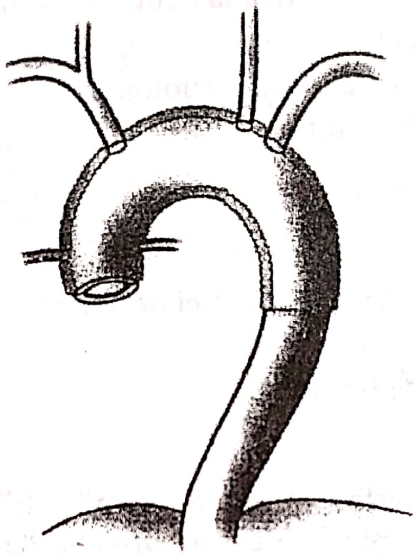


Fig. 7.2. Operaţia Bentall.

- durere intensă (94%) care se localizează retrosternal, interscapulovertebral şi toracic anterior, iradiază în gât, mandibulă, membrele superioare;
- manifestări vasovagale asociate: transpiraţii profuze, anxietate, greaţă, vărsături, lipotimie;
- suflu diastolic la baza cordului în 50% din disecţiile proximale (realizând o insuficienţă aortică acută);
- diferenţă de TA şi puls la braţe;
- ischemie acută a unei extremităţi (la membrele inferioare în 6-12% cazuri)
- sincopa, expresie uneori a tamponadei cardiace prin ruptura disecţiei de pe aorta ascendentă în sacul pericardic;
- infarct miocardic acut în 1-2 % din cazuri;
- manifestări neurologice prezente în 40% din cazuri şi constând din:
  - accident vascular cerebral;
  - tulburări de conştienţă;
  - neuropatie periferică ischemică;
  - parapareză ischemică;
  - sindrom Horner;
  - paralizii de corzi vocale.
- alte complicaţii care pot să apară prin evoluţia disecţiei de aortă:

Scanned with OKEN Scanner

şocul hemoragic prin colaps (prin hematemeză, hemoptizie, hemotorax, ruptură în sacul pericardic);
infarct mezenteric;
infarct renal.

În faţa unui bolnav cu durere toracică anterioară trebuie să avem în vedere câteva afecţiuni cu care disecţia aortică la debut poate fi confundată:

- infarct miocardic acut.
- insuficienţă aortică acută de altă etiologie.
- anevrism aortic nedisecant.
- pericardită acută.
- tumori mediastinale.

Există mai multe clasificări ale disecţiei de aortă:
- de Bakey;
- Stanford University (V. Dzau);
- chirurgicală.

Evoluţia sindromului Marfan, din cauza complicaţiilor cardiovasculare, duce la o supravieţuire ce nu depăşeşte 32 de ani. Disecţia de aortă, odată instalată, fără tratament conduce la:

- mortalitate 1-2% /oră
- peste 25% decese în primele 24 ore
- peste 75 % decese în primele 48 ore

Din aceste motive, supravegherea unui bolnav cu sindrom Marfan trebuie să fie foarte atentă şi ea constă în principal în măsurarea diametrului maxim al aortei la trei niveluri:

- amulus;
- 1 cm deasupra inelului valvular;
- la nivelul diametrului maxim.

Aceste măsurători sunt apreciate astfel:

- sub 50 mm se practică control ecocardiografic la fiecare 3 luni;
- între 50 şi 55 mm, intervenţia chirurgicală se decide în funcţie de celelalte modificări patologice asociate (insuficienţă aortică, insuficienţă mitrală, anevrism al aortei abdominale);
- peste 55 mm diametrul maxim al aortei: indicaţia operatorie este certă şi rapidă (fig. 7.3).

Scanned with OKEN Scanner

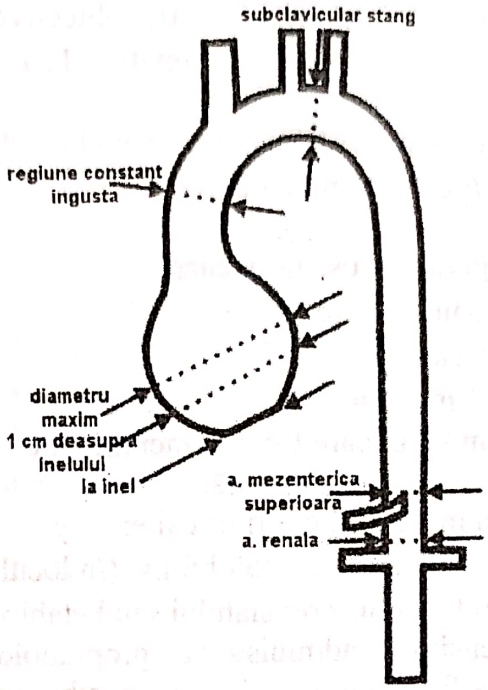


Fig. 7.3. Supravegherea ecografică a unui bolnav cu sindrom Marfan.

Algoritm de diagnostic în disecţia de aortă (fig. 7.4):

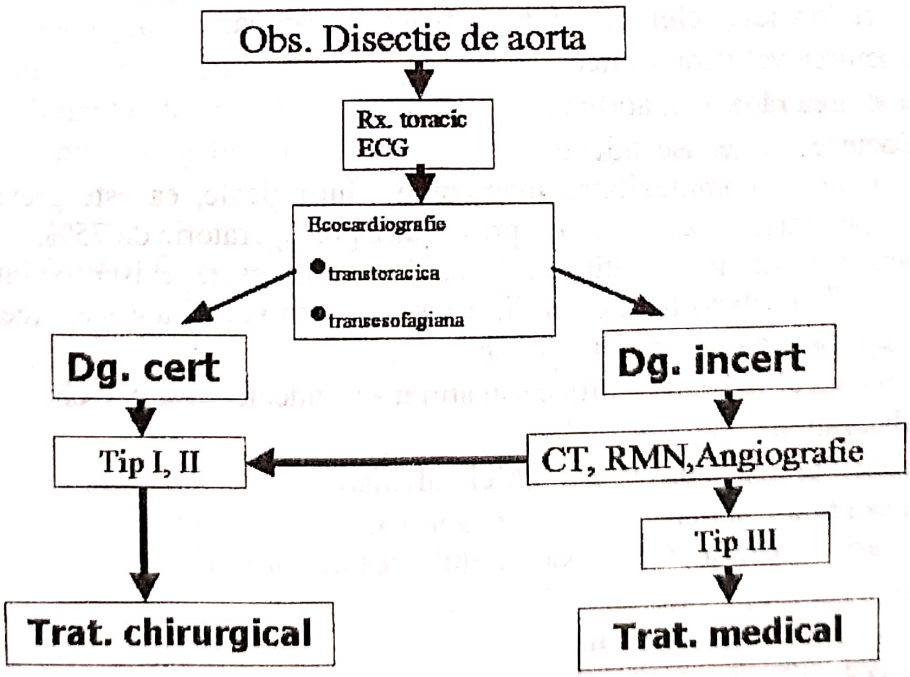


Fig. 7.4. Disecţia de aortă - algoritm diagnostic.

Scanned with OKEN Scanner

În disecţia de aortă, tratamentul iniţial are trei obiective:

- menţinerea TA sistolice la aproximativ 110 mm Hg cu medicaţie vasodilatatoare;
- scăderea velocităţii ejecţiei VS cu medicaţie betablocantă;
- calmarea durerii (petidină, morfină).

Astfel, la bolnavii hipertensivi se utilizează:

- Nitroprusiat de sodiu i.v. sau
- Nitroglicerină i.v. sau
- Propranolol i.v. (1 mg la 4-6 ore).

TA sistolică de 110 mmHg, care trebuie menţinută cu acest tratament este cea care asigură un debit minor de 25-30 ml /oră.

Ca variante la această medicaţie pot fi folosite:

- esmololul, metoprololul sau atenololul i.v. (în locul propranololului);
- labetalolul i.v. (în locul nitroprusiatului sau betablocantului).

La pacienţii normotensivi se administrează propranolol 1 mg i.v. la fiecare 6 ore sau 20 - 40 mg oral la fiecare 6 ore. Variante posibile: metoprolol, atenolol sau labetalol.

Două lucruri sunt total contraindicate în disecţia de aortă:

- administrarea digoxinului şi în general a medicaţiei inotrop pozitive;
- efectuarea pericardiocentezei (în tamponada pericardică).

Din punct de vedere chirurgical, tratamentul înseamnă:

- înlocuirea valvelor aortice;
- înlocuirea rădăcinei aortice;
- înlocuirea aortei ascendente.

Ţinând cont de complexitatea intervenţiei chirurgicale, ea este grevată de o mortalitate operatorie de 20 % cu o supravieţuire postoperatorie de 75%.

În afara acestor intervenţii de înlocuire enumerate, există o intervenţie "conservatoare" constând în special din reimplantarea valvei aortice. Acest tip de intervenţie are câteva elemente limitative:

- anevrism al rădăcinei aortice sau aortei ascendente peste 5-6 cm;
- valva mitrală normală;
- absenţa prolapsului sau asimetriei valvulare;
- cu sau fără insuficienţă valvulară aortică.

O altă variantă de tratament poate fi utilizarea de adezivi:

- fibrina (1982).
- gelatin –resorcin –formalin.

În această situaţie există un risc de disecţie datorită efectelor toxice ale componentelor asupra peretelui aortic.

Scanned with OKEN Scanner

B. Sindromul Marfan

Este o afecţiune congenitală a întregului ţesut conjunctiv cu o incidenţă de 1/ 20.000. Un deficit genetic de sinteză al fibrinei 1 conduce la un deficit de polipeptid Fib–1 care este un component esenţial al microfibrinelor ţesutului conjunctiv din media aortei, ligamentul suspensor al cristalinului, piele etc.

Din punct de vedere clinic, semnele cele mai importante sunt:

- scheletice (hiperlaxitate articulară, statură înaltă, pectus excavatus, scolioză, arahnodactilie, pectus cavi);
- ochi (subluxaţie de cristalin, miopie, dezlipire de retină);
- cardiovascular (prolaps de valvă mitrală, insuficienţă aortică, dilatarea rădăcinei aortei, disecţie de aortă, dilatarea inelului valvular mitral);
- pulmonar (pneumotorax spontan);
- modificări tegumentare;
- modificări ale sistemului nervos central.

Criteriile de diagnostic (Ghent Nosology 1995) sunt:

- dilatarea aortei;
- subluxaţie de cristalin;
- malformaţii scheletice;
- ectazia durei mater;
- antecedente heredocolaterale.

Pentru diagnosticul cert este necesară prezenţa a cel puţin două criterii.

Pacienta noastră avea 4 criterii evidente: dilatarea aortei (cu insuficienţă aortică), subluxaţie de cristalin, malformaţii scheletice (statură înaltă, hiperlaxitate articulară - semnul degetului mare), antecedente heredocolaterale prezente.

Bibliografie

1. Erbel R, Alfonso F, Boileau C et al. Diagnosis and manegement of aortic dissection. Recommendations of the Task Force on aortic dissection, Euopean Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1642-1681.
2. Erbel R, Engberding R, Daniel W, Roelandt J, Visser CM, Rennollet H. Echocardiography in diagnosis of aortic dissection. Lancet 1989; 1: 457–61.
3. Erbel R, Oelert H, Meyer J *et al*.Influence of medical and surgical therapy on aortic dissection evaluated by trans-esophageal echocardiography. Circulation 1993; 87: 1604–15.
4. Beighton P, de Paepe A, Danks D, and 17 co-authors. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin 1986. Am J Med Genet 1988; 29: 581–94.
5. De Paepe A, Devereux R, Dietz H, Hennekam R, Pyeritz R. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996; 62: 417–26.
6. Milewicz DM, Michael K, Fisher N, Coselli J, Markello T, Biddinger A. Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. Circulation 1996; 94: 2708–11.
7. Aoyama T, Francke U, Dietz H, Furthmayer H. Quantitative differences in biosynthesis and extracellular deposition of fibrillin in cultured fibroblasts distinguish five groups of Marfan syndrome patients and suggest distinct pathogenetic mechanisms. J Clin Invest 1994; 94: 130–7.
8. OMIM (On line Mendelian Inheritance in Man). http:// www.ncbi.nlem.nih.gov/Omim/.
9. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. Am J Cardiol 1989; 64: 507–12.

Scanned with OKEN Scanner

10. Gillinov AM, Zehr KJ, Redmond JM, Gott VL, Deitz HC, Reitz BA, Laschinger JC, Cameron DE. Cardiac operations in children with Marfan's syndrome: indications and results. Ann Thorac Surg 1997; 64: 1140–4; discussion 1144–5.
11. Brown OR, DeMots H, Kloster FE, Roberts A, Menashe VD, Beals RK. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an echocardiographic study. Circulation 1975; 52: 651–7.
12. Gott VL, Pyeritz RE, Magovern GJ, Cameron DE, McKusick VA. Surgical treatment of aneurysms of the ascending aorta in the Marfan syndrome. N Engl J Med 1986; 314: 1070–4.
13. Louridas G, Reilly K, Perry MO. The role of the aortic aneurysm diameter to aortic diameter ratio in predicting the risk of rupture. S Afr Med J 1990; 78: 642–3.
14. McDonald GR, Scha..HV, Pyeritz RE, McKusick VA, Gott VL. Surgical management of patients with the Marfan syndrome and dilatation of the ascending aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 81: 180–6.
15. Epperlein S, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Kearney P, Meyer J. Aorta and aortic valve morphologies predisposing to aortic dissection. An in vivo assessment with transesophageal echocardiography. Eur Heart J 1994; 15: 1520–7.
16. Mohr-Kahaly S, Erbel R, Rennollet H *et al*. Ambulatory follow-up of aortic dissection by transesophageal two-dimensional and color-coded Doppler echocardiography. Circulation 1989; 80: 24–33.
17. O'Gara PT, DeSanctis RW. Acute aortic dissection and its variants. Circulation 1995; 92: 1376–8.
18. Yamada E, Matsumura M, Kyo S, Omoto R. Usefulness of a prototype intravascular ultrasound imaging in evaluation of aortic dissection and comparison with angiographic study, transesophageal echocardiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. Am J Cardiol 1995; 75: 161–5.
19. DeSanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG, Buckley MJ. Aortic dissection. N Engl J Med 1987; 317: 1060–7.
20. Banning AP, Masani ND, Ikram S, Fraser AG, Hall RJ. Transesophageal echocardiography as the sole diagnostic investigation in patients with suspected thoracic aortic dissection. Br Heart J 1994; 72: 461–5.
21. Isselbacher EM, Cigarroa JE, Eagle KA. Cardiac tamponade complicating proximal aortic dissection. Is pericardiocentesis harmful? Circulation 1994; 90: 2375–8.
22. Eagle KA. Current management of aortic dissection —data from the International Registry for Aortic Dissection (IRAD). Eur Soc Cardiol 1999; 3278.

Scanned with OKEN Scanner

8 TROMBOEMBOLISM PULMONAR ACUT ÎN ULTIMUL TRIMESTRU DE SARCINA

M.D. Datcu, Ileana Antohe

Pacienta N.L.-V., de 29 ani, din Judeţul Neamţ, a fost internată în urgenţă în Clinica I Medicală-Cardiologică "C.I. Negoiţă" Iaşi în data de 12 martie 2003, prin transfer din Spitalul Judeţean Piatra Neamţ, cu suspiciunea de tromboembolism pulmonar acut. Simptomatologia acuzată la internare era reprezentată de dispnee progresivă de efort, astenie fizică extremă şi tuse iritativă.

Anamneza a relevat absenţa oricăror antecedente heredocolaterale patologice (mama - 53 ani, tatăl - 56 ani, un frate - 26 ani şi soţul -32 ani – sănătoşi).

Din antecedentele personale fiziologice am reţinut că pacienta se află la prima sarcină, cu evoluţie normală până la începutul trimestrului III.

Antecedentele personale patologice nu au oferit nimic deosebit, bolnava aflându-se în urmă cu trei zile la prima spitalizare. Lucra ca asistentă medicală la un punct de transfuzii, fiind căsătorită de trei ani, nefumătoare, neconsumatoare de alcool, droguri sau medicamente. A utilizat pentru o perioadă de trei luni anticoncepţionale, întrerupte cu un an înaintea actualei sarcini.

Istoricul afecţiunii prezente

Anamneza a pledat pentru o evoluţie normală a sarcinii până la 29 de săptămâni. Debutul aparent al afecţiunii a fost corelat de pacientă cu o călătorie obositoare cu maşina la Bucureşti (cei 720 de kilometri fiind parcurşi în 20 de ore), cu 10 zile înainte. Cu 3 zile înaintea internării pacienta a început să prezinte tuse iritativă, astenie, urmată de dispnee progresivă de efort. În data de 10 martie bolnava a fost internată în secţia de obstetrică a Spitalului Judeţean Piatra Neamţ, unde s-a constat evoluţia normală a sarcinii. Examenul cardiologic şi electrocardiograma efectuate iniţial au fost normale. Persistenţa simptomatologiei a motivat repetarea examinărilor în ziua următoare. S-a constat modificarea aspectului electrocardiografic. Pacienta a fost transferată în urgenţă în Clinica I Medicală-Cardiologică "C.I. Negoiţă" Iaşi, cu suspiciunea de tromboembolism pulmonar acut.

Examenul fizic a relevat o stare generală gravă. Pacienta era afebrilă. Prezenta extremităţi reci, cianotice, dispnee de repaus (36-40 resp/min), cu ascultaţie pulmonară normală. Se remarca tahicardia sinusală 140-150/min, cu zgomot II întărit în focarul arterei pulmonare. Prezenta TA = 100/80 mm Hg, jugulare turgescente grad I. Lipseau semnele de tromboză venoasă profundă la nivelul

Scanned with OKEN Scanner

membrelor. Se palpa uterul gravid, la ombilic, cu tonus normal. Mişcările fetale şi bătăile cordului fetal erau prezente. Exista oligurie.

Ipotezele de diagnostic clinic formulate în contextul datelor anamnestice şi de examen fizic au fost următoarele:

Insuficienţă cardiacă acută, cu sindrom de debit cardiac scăzut (diagnostic sugerat de instalarea rapidă a asteniei fizice, cu tuse uscată, iritativă şi dispnee progresivă de efort, însoţite de vasoconstricţie periferică şi oligurie), al cărei *substrat etiologic* ar fi putut fi reprezentat fie de o *miocardită virală acută* (debut acut, pseudogripal), fie de o *cardiomiopatie peripartală* (debutul insuficienţei cardiace acute în contextul ultimului trimestru de sarcină).

În pofida absenţei semnelor de flebotromboză, nu se putea exclude nici diagnosticul de *tromboembolism pulmonar acut*, date fiind condiţiile favorizante asociate (staza venoasă prelungită favorizată de lunga călătorie cu maşina, modificările endocrine şi ale echilibrului coagulant existente în sarcină), sindromul de debit cardiac scăzut rapid instalat şi semnele de suprasolicitare acută a cordului drept (turgescenţa jugularelor, întărirea zgomotului II în focarul arterei pulmonare, tahicardia sinusală).

Electrocardiograma a fost prima explorare efectuată în urgenţă. Aceasta a relevat prezenţa tahicardiei sinusale 146/min, cu axă QRS +90° (interpretată ca deviaţie axială dreaptă în contextul trimestrului III de sarcină), aspect S_IQ_{III} (interpretat ca rotaţie orară a cordului în jurul axului longitudinal), aspect Qr în V_1, raport R/S =1 în V_3 (interpretat ca deplasare la stânga a zonei de tranziţie în derivaţiile precordiale) şi inversarea undelor T în derivaţiile V_1-V_3. Prezenţa a 4 criterii electrocardiografice majore şi 2 minore au permis formularea diagnosticului electrocardiografic de suprasolicitare ventriculară dreaptă acută, prin embolie pulmonară masivă. Aspectul electrocardiogramei comentate este redat în figura 8.1.

Examenul ecocardiografic transtoracic bidimensional a relevat prezenţa unei mase intraatriale drepte voluminoase (ocupând aproximativ 75% din volumul atriului drept), extrem de mobilă, cu angajare intermitentă transtricuspidiană, cu semne de suprasolicitare acută a cordului drept şi cu posibilă inserţie pediculată septală interatrială (detaliu care a ridicat ususpiciunea de mixom atrial drept). Imaginea masei intraatriale drepte este ilustrată în figura 8.2.

Diagnostic pozitiv formulat în contextul clinic şi al datelor de laborator prezentate a fost: "Tromboembolism pulmonar acut (Observaţie mixom atrial drept); şoc cardiogen; Sarcină 29 săptămâni în evoluţie".

Evoluţia pacientei a fost defavorabilă pe parcursul celor 4 ore de internare, cu agravare rapidă a condiţiei hemodinamice. Bolnava a prezentat două sincope, favorizate de schimbarea poziţiei (din şezând în clinostatism), cu insuficienţă respiratorie acută, cu perioade de apnee, însoţite de şoc cardiogen (scăderea TA_{sist} 70-60 mmHg şi anurie) şi agravarea semnelor clinice de suprasolicitare a cordului drept (jugulare grad III).

Conduita terapeutică în urgenţă a vizat menţinerea stării hemodinamice (susţinere volemică şi suport inotrop pozitiv – dopamină), oxigenoterapie, cu

Scanned with OKEN Scanner

monitorizare clinică și electrocardiografică. Dată fiind asocierea sarcinii s-a exclus opțiunea tratamentului trombolitic, s-a inițiat tratamentul anticoagulant cu Heparină nefracționată și s-a optat pentru intervenția chirurgicală cardiacă în urgență, în cel mai apropiat serviciu de Chirugie Cardiovasculară care a răspuns favorabil solicitării.

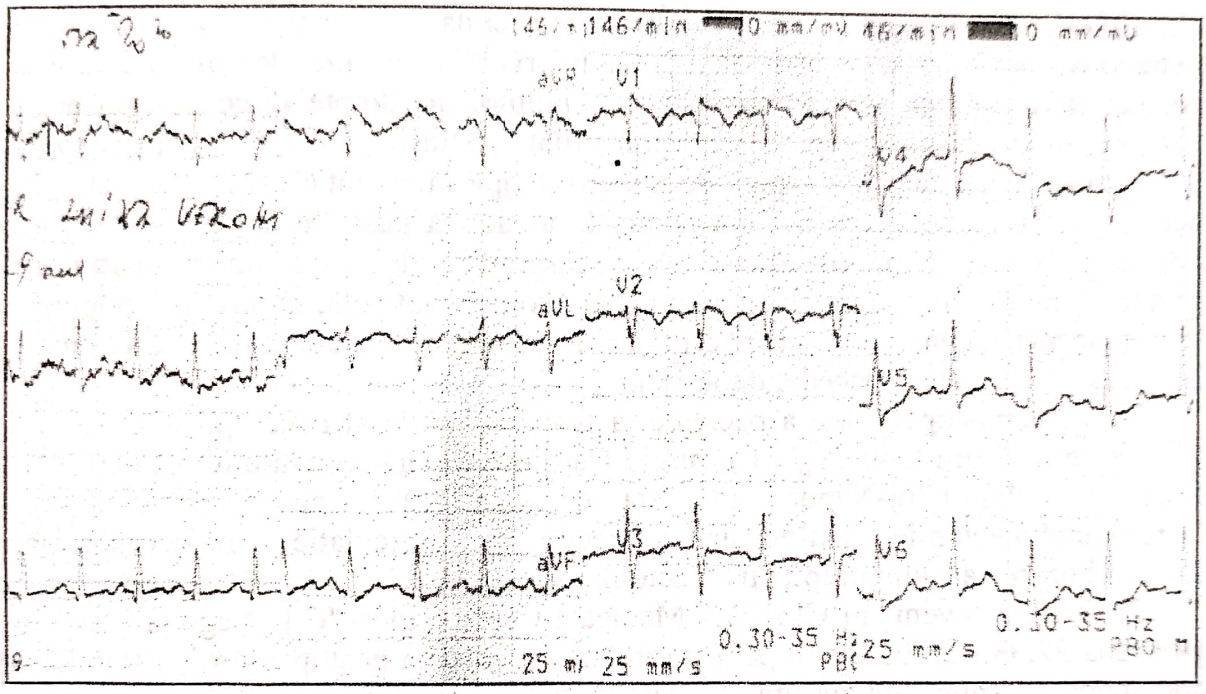


Fig. 8.1. Electrocardiograma pacientei N.L.V, 29 ani (12.03.2003).

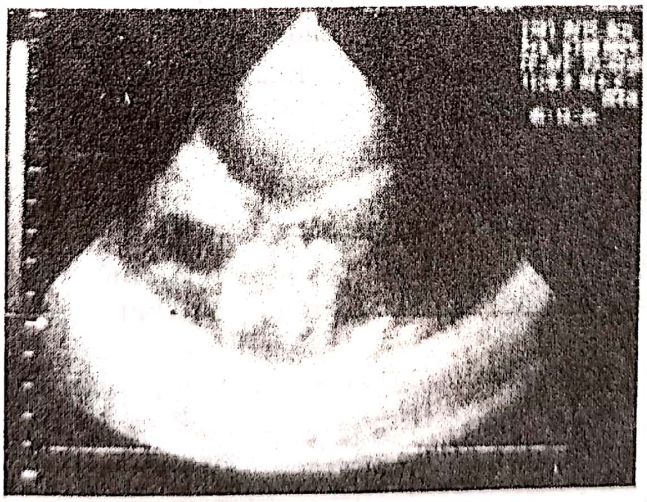


Fig. 8.2. Aspectul ecocardiografic 2D al masei intraatriale drepte.

Pe durata transportului asistat, cu ambulanța, către Clinica de Chirurgie Cardiovasculară a Institutului Inimii "N. Stăncioiu" din Cluj-Napoca, starea hemodinamică maternă s-a menținut critică (TA_{sist} 70-60 mmHg, oligurie, jugulare

grad III, repetarea sincopelor). S-a produs agravarea condiţiei hemodinamice fetale, cu apariţia hipertoniei uterine, a durerilor hipogastrice materne, însoţite de asurzirea zgomotelor cordului fetal, sugerând posibila instalare a apoplexiei uteroplacentare.

În dimineaţa de 13 martie 2003 pacienta a fost internată în Clinica de Chirurgie Cardiovasculară a Institutului Inimii "N. Stăncioiu" Cluj-Napoca. S-a intervenit chirurgical în urgenţă, sub anestezie generală, în regim de circulaţie extracorporeală, practicându-se mai întâi intervenţia pe cord deschis. Aceasta a constat în realizarea trombembolectomiei pulmonare drepte directe, urmată de detrombozarea atriului drept. Masa intracardiacă extrasă s-a dovedit a fi un tromb voluminos, organizat, fără aspect de mixom. După intervenţia cardiacă reuşită, în aceleaşi condiţii de anestezie, s-a recurs la al doilea gest chirugical, obstetrical, constând în intervenţia cezariană. S-a extras un făt de sex feminin, imatur, cu greutate de 1.800 g. S-a practicat apoi histerectomia subtotală, impusă de apoplexia uteroplacentară constituită, cu risc major de coagulare intravasculară diseminată. Nou născutul imatur a decedat după 10 ore.

Evoluţia postoperatorie a pacientei a fost favorabilă şi necomplicată, aceasta fiind externată din Clinica de Chirurgie Cardiovasculară a Institutului Inimii "N. Stăncioiu" din Cluj-Napoca în data de 22.03.2003, cu diagnosticul de: "Trombembolectomie pulmonară directă în circulaţie extracorporeală; Detrombozarea atriului drept; Histerectomie subtotală."

Pacienta a revenit în Clinica I Medicală-Cardiologică "C.I. Negoiţă" Iaşi, în perioada 22.03 - 25.03 2003, pentru urmărirea evoluţiei postoperatorii şi stabilirea tratamentului anticoagulant oral. Ca simptomatologie continua să prezinte dispnee la eforturi fizice medii.

Examenul fizic a relevat o stare generală bună, cu subfebrilitate persistentă vesperală (37,8–37,6° C). Prezenta cicatrici postoperatorii (mediosternală şi xifopubiană), în curs de vindecare primară. Examenul aparatului respirator a relevat diminuarea murmurului vezicular bazal bilateral, mai accentuată la nivelul hemitoracelui drept, cu frecătură pleurală bazală posterioară dreaptă. Prezenta ritm sinusal 94/min, cu zgomot II întărit în focarul arterei pulmonare şi frecătură pericardică audibilă în spaţiul IV intercostal, parasternal stâng. TA = 105/70 mm Hg. Lipseau semnele de tromboză venoasă superficială sau profundă a membrelor.

Examenele de laborator efectuate sunt redate în tabelul 8.1.

Tabel 8.1. Rezultatul examenelor de laborator efectuate postoperator

Parametru	Valoare	Parametru	Valoare
uree	17 mg%	VSH	7 mm/h
creatinină	0,65 mg%	Fibrinogen	419 mg%
RA	26 mEq/l	GA	8.300/mm^3
Na^+	145 mEq/l	PN	70 %
K^+	5,1 mEq/l	L	21 %
TGO	21 U/l	M	6 %
TGP	16 U/l	E	2 %

Scanned with OKEN Scanner

GGT	47 UI/l	Tr	599.000/mm^3
LDH	781 UI/l	Hb	10 g%
CK	85 UI/l	Ht	40 %
CK-MB	16 UI/l	GR	4.347.000/mm^3
Glicemie	98 mg%	VEM	92 μ^3
Colesterol	271 mg%	HEM	23,2 pg/GR
Trigliceride	182 mg%	CHEM	25 g%
Sumar urină	Normal	I Quick	85 % - 25 %

Au reținut atenția: dislipidemia mixtă (colesterol = 271 mg%, trigliceride = 182 mg%), valorile moderat crescute ale creatinkinazei totale (CK = 85 UI/l) și lacticdehidrogenazei (LDH = 781 U/l) – interpretate în contextul cardiotomiei și tromboembolismului pulmonar recent. Se remarca trombocitoza (Trombocite = 599.000/mm^3), ce poate fi interpretată ca reacțională, posthemoragică (Hb = 10 g%, Ht = 40 %, Globule roșii = 4.347.000/mm^3).

Electrocardiograma a demonstrat prezența ritmului sinusal 78/min, cu normalizarea axei QRS (+ 45°), raport R/S = 1 în V_2 (interpretat ca normalizarea zonei de tranziție în derivațiile precordiale), inversarea undelor T în derivațiile D_{II}, D_{III} și aVF, cu menținerea undelor T negative în derivațiile V_1-V_4. Persistența acestor modificări electrocardiografice sugerează menținerea unei suprasolicitări de presiune ventriculare drepte, secundare emboliei pulmonară masive recente. Aspectul electrocardiogramei comentate este redat în figura 8.3.

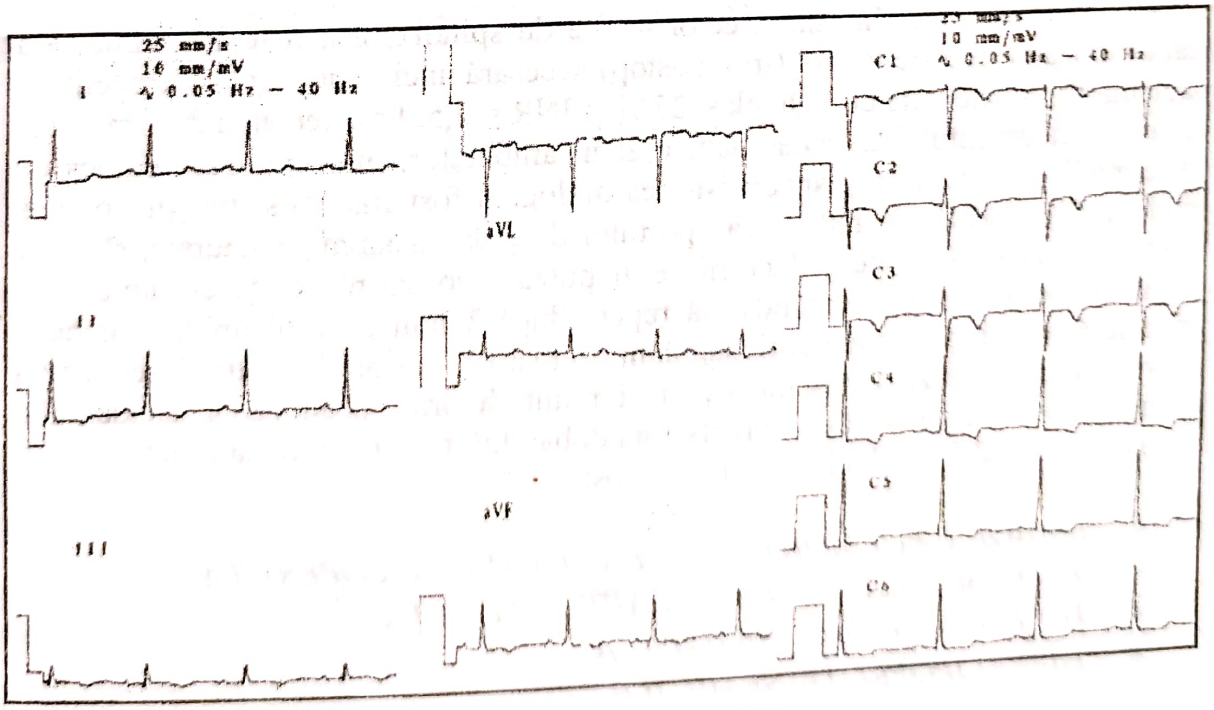


Fig. 8.3. Electrocardiograma pacientei N.L.V, 29 ani (23.03.2003).

Radiografia toracică efectuată a arătat o arie cardiacă cu formă și dimensiuni obișnuite (ICT = 0,48). Pacienta prezenta modificări de transparență pulmonară

Scanned with OKEN Scanner

dreaptă, cu aspectul unui sindrom interstiţial cicatriceal bazal posterior drept, însoţit de pahipleurită costală inferioară, bazală bilaterală şi scizurală oblică (1/4 inferioară) dreaptă.

Modificările pleuroparenchimatoase pulmonare drepte au fost interpretate ca expresie a tromboembolismului pulmonar masiv recent.

Examenul Doppler vascular a dovedit permeabilitatea axului venos iliofemural, bilateral.

Scintigrama pulmonară de perfuzie a documentat persistenţa unor modificări înalt sugestive de tromboembolism pulmonar, relevând multiple zone pulmonare hipoperfuzate, bilaterale. Explorarea a evidenţiat ascensiunea hemidiafragmului drept şi numeroase zone hipofixante cu caracter segmentar şi subsegmentar, localizate în ambii pulmoni, interesând lobii superior drept (segment apical şi posterior) şi stâng (segment anterior şi lingular) şi lobii inferior drept (segment antero-bazal) şi stâng (segment superior).

Defectele de perfuzie pulmonară identificate şi descrise sunt ilustrate în figura 8.4.

Examenul ecocardiografic transtoracic postoperator a evidenţiat absenţa lichidului pericardic, kinetică ventriculară normală, cu fracţie de ejecţie a ventriculului stâng = 68% şi fracţie de scurtare = 38%. Valva pulmonară era normală, cu flux pulmonar simetric la examenul Doppler. Vână cavă inferioară măsura 25 mm, prezentând colaps inspirator. Cavităţile cardiace aveau dimensiuni normale (AD= 36/38mm; VD= 33 mm; AS= 40/48/57 mm; SIV= 7 mm; PPVS= 7 mm; VS= 57 mm).

Evoluţia pacientei în cursul celor 4 zile de spitalizare a fost favorabilă. S-a stabilit doza de acenocumarol (trombostop) necesară unei anticoagulări terapeutice, pacienta fiind externată cu I Quick = 25 % şi INR = 2,5. I s-a recomandat urmărirea lunară a tratamentului anticoagulant oral în ambulator, dispensarizare clinică de către medicul de familie şi specialistul cardiolog. A fost sfătuită să menţină o dietă moderat hiposodată, cu reducerea aportului de grăsimi animale saturate, să evite eforturile fizice susţinute şi factorii ce ar putea favoriza repetarea evenimentului tromboembolic. I s-a recomandat să repete după 3 luni profilul lipidic, iar după primele 6 luni de tratament anticoagulant oral să fie explorată pentru descoperirea unei eventuale cauze înnăscute ce ar fi putut favoriza producerea accidentului tromboembolic (trombofilie sau rezistenţă dobândită faţă de proteina C activată).

Diagnosticul formulat la externare a fost:

- *EMBOLIE PULMONARĂ DREAPTĂ MASIVĂ OPERATĂ*
- *TROMBOZĂ ATRIALĂ DREAPTĂ OPERATĂ*
- *HISTERECTOMIE SUBTOTALĂ*
- *HIPERLIPOPROTEINEMIE II B.*

La 2 săptămâni de la externare, starea pacientei se menţinea bună sub tratament anticoagulant oral, persistând un grad moderat de dispnee de efort. Nu existau elemente clinice care să sugereze repetarea tromboembolismului pulmonar.

Scanned with OKEN Scanner

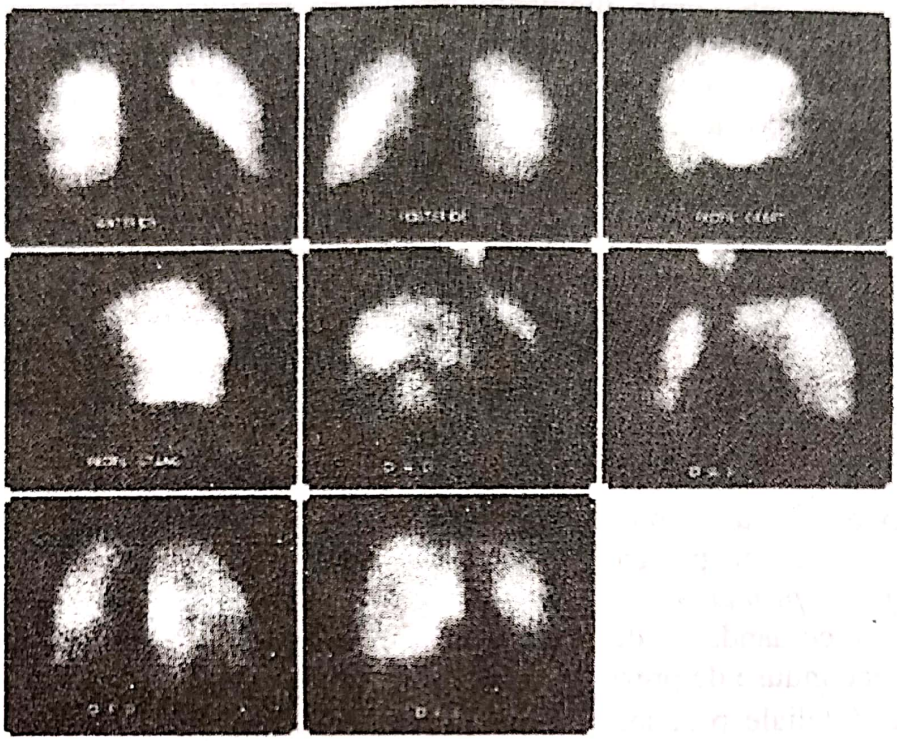


Fig. 8.4. Scintigrama pulmonară de perfuzie cu $Tc^{99}m$ a pacientei NLV (24.03.03).

Pacienta a emigrat în Canada la o lună postoperator.

Comentarii și discuții

Dincolo de dramatismul prezentării inițiale și al rezolvării fericite, cazul prezentat suscită interes prin câteva aspecte deosebite, care merită comentate. Care sunt factorii favorizanți sau determinanți ai accidentului tromboembolic în cazul acesta? Care este riscul recurenței tromboembolismului pulmonar? Cum ar trebui urmărită și evaluată în continuare pacienta? Care este durata recomandabilă a tratamentului anticoagulant în acest caz?

Dintre factorii de risc protrombotici consacrați, în cazul pacientei N.L-V regăsim utilizarea contraceptivelor orale, sarcina, staza venoasă prelungită la nivelul membrelor inferioare și dislipidemia.

Contraceptivele orale și riscul tromboembolic

În 1998 un comitet de experți OMS concluziona, pe baza datelor publicate începând cu anii 1960, că utilizarea contraceptivelor orale crește riscul trombozelor venoase de 6 până la 9 ori. Acest risc este explicat prin efectele procoagulante ale estrogenilor și progestativelor, de scădere ale mecanismelor anticoagulante naturale și antifibrinolitice.

Riscul trombotic maxim se notează în primul an de utilizare a contraceptivelor, persistând pe toată durata și dispărând odată cu întreruperea acestei medicații. Pacienta prezentată nu a dezvoltat tromboze venoase în cursul celor trei luni de

Scanned with OKEN Scanner

folosire a contracepției orale, momentul producerii emboliei pulmonare acute fiind situat la un an de la întreruperea acesteia. Conform datelor din literatură, nu avem argumente pentru a considera contraceptivele implicate în apariția trombo-embolismului pulmonar la pacienta prezentată.

Sarcina și riscul tromboembolic

În cursul sarcinii normale există un risc crescut de tromboză venoasă, cu interesarea predilectă a venelor iliofemurale, în special la nivelul membrului inferior stâng, determinat de condițiile anatomice. Riscul protrombotic este explicat prin staza venoasă locală favorizată de compresiunea exercitată de uterul gravid, cât și prin modificările echilibrului coagulare-anticoagulare-fibrinoliză induse de constelația hormonală modificată de sarcină.

Asocierea evenimentului tromboembolic pulmonar acut cu evoluția primei sarcini, apoplexia utero-placentară și nașterea prematură a unui făt normal morfologic în cazul pacientei prezentate ridică suspinciunea ununi *sindrom antifosfolipidic primar sau secundar* (existând două dintre criteriile clinice de diagnostic recomandate de consensul internațional). Printre mecanismele protrombotice induse de prezența anticorpilor antifosfolipidici se citează: activarea celulelor endoteliale prin intermediul β_2-glicoproteinei I, interferarea funcției de modulare a coagulării exercitate de proteinele fixatoare ale fosfolipidelor și afinitatea specifică a anticorpilor antifosfolipidici față de injuria endotelială indusă de LDL oxidate. În cazul pacientei prezentate asocierea dislipidemiei ar putea constitui un argument indirect în favoarea sindromului antifosfolipidic.

Declanșarea evenimentului tromboembolic pulmonar acut în cazul pacientei prezentate în contextul sarcinii mai poate sugera și existența unei *trombofilii moștenite*. Aceasta ar putea implica un deficit calitativ sau cantitativ de antitrombină, proteină C, proteină S, prezența factorului V Leiden sau anomalii ale genei protrombinei. Datele din literatură relevă o creștere a riscului trombotic gestațional și peripartal cu 60% pentru femeile cu deficit de antitrombină și de 20% pentru cele cu deficite ale proteinelor C sau S. Prezența factorului V Leiden crește de 16,3 ori riscul tromboembolic în sarcină, mutațiile genei protrombinei - de 10,2 ori, iar asocierea celor două anomalii genetice conduce la o creștere a riscului trombotic gestațional și peripartal de 107 ori. Trombofiliile moșteinte cresc considerabil riscul nașterii premature[16]: deficitul de antitrombină crește acest risc de 5,2 ori, cel de proteină C de 2,3 ori, deficitul proteinei S de 3,3 ori, prezența factorului V Leiden de 2 ori, iar defectele genetice multiple cresc riscul nașterilor premature de 14,3 ori. Studiile publicate în literatura obstetricală au demonstrat că peste 52% din gravidele care prezintă întârzieri în creșterea intrauterină a fătului, preeclampsie, apoplexie utero-placentară și nașteri premature au deficite genetice, fiind heterozigote pentru factorul V Leiden, prezentând mutația G20210A a genei protrombinei sau mutația C677T genei metiltetrahidrofolatreductazei.

Ca elemente caracteristice tabloului clinic din trombofiliile moștenite genetic notăm apariția complicațiilor tromboembolice la vârstă tânără (sub 45 ani),

Scanned with OKEN Scanner

prezența frecventă inaugurală a trombozelor venoase profunde ale membrelor, a emboliilor pulmonare sau ambelor genuri de evenimente clinice, cu posibilitatea asocierii mai rare a altor manifestări (tromboze venoase superficiale ale membrelor, tromboze cerebrale ori viscerale, tromboze ale venelor axilare, avorturi spontane multiple sau nașteri premature repetate). Un alt element clinic sugestiv, prezent în peste jumătate din cazuri, îl constituie asocierea unei condiții protrombotice dobândite, cu rol declanșator al evenimentului inițial sau favorizant al recurențelor tromboembolice (intervenții chirurgicale sau traumatisme, imobilizare prelungită, sarcină, utilizarea contraceptivelor orale sau a terapiei hormonale de substituție, neoplazii).

În multe situații există un caracter familial al accidentelor tromboembolice. Se notează ca regulă tendința de recurență a tromboemboliilor, chiar în absența unor factori favorizanți dobândiți. Asocierea mai multor defecte genetice responsabile de apariția trombofiliilor moștenite la același pacient este relativ frecventă, conduce la apariția complicațiilor tromboembolice de la o vârstă foarte tânără și crește considerabil riscul recurențelor. Datele menționate justifică ipoteza unei trombofilii moștenite în cazul pacientei prezentate.

Relația dislipidemie-tromboză venoasă

Asocierea dislipidemie - ateroscleroză – tromboză arterială este în prezent pe deplin înțeleasă și demonstrată. Studii recente sugerează asocierea posibilă între dislipidemie – ateroscleroză și apariția tromboembolismului venos la o treime din pacienții fără alte condiții protrombotice decelabile, precum și asocierea frecventă a trombozelor venoase cu arteriopatiile membrelor, HTA și dislipidemia. Aceste corelații sunt independente de prezența factorilor de risc cardiovascular comuni patologiilor menționate.

Mecanismele prin care dislipidemiile și ateroscleroza pot facilita statusul protrombotic sunt logice și ușor de înțeles, implicând disfuncția și injuria endotelială, activarea trombocitară, efectul procoagulant și creșterea degradării fibrinei, evenimente care concură la apariția trombozelor, atât în teritoriile arteriale, cât și în cele venoase. Dislipidemiile ar putea favoriza apariția tromboembolismului venos și arterial și în cazul pacienților cu sindroame antifosfolipidice primare sau secundare, prin mecanismele deja prezentate, inducând apariția unei rezistențe dobândite față de acțiunea proteinei C activate.

Datele teoretice menționate succint motivează suspectarea în cazul pacientei prezentate a unui sindrom antifosfolipidic primar sau secundar ori a unei trombofilii moștenite. În acest context factorii protrombotici dobândiți existenți în cazul prezentat (staza venoasă, sarcina, dislipidemia) pot fi priviți ca factori favorizanți, revelatori ai defectului genetic și nu ca factori determinanți ai accidentului tromboembolic inaugural.

Cum ar trebui urmărită și investigată pacienta, din perspectiva raționamentului clinic prezentat?

Scanned with OKEN Scanner

Explorarea actuală a trombofiliilor moştenite beneficiază de teste hematologice, biochimice şi genetice complexe, a căror efectuare este recomandată după principiul suspiciunii clinice (înalte, medii sau scăzute), al frecvenţei relative a anomaliilor genetice potenţial implicate şi al raportului cost-randament diagnostic.

Conduita diagnostică actuală în cazul suspiciunii trombofiliilor moştenite sau câştigate este ilustrată schematic în figura 8.5.

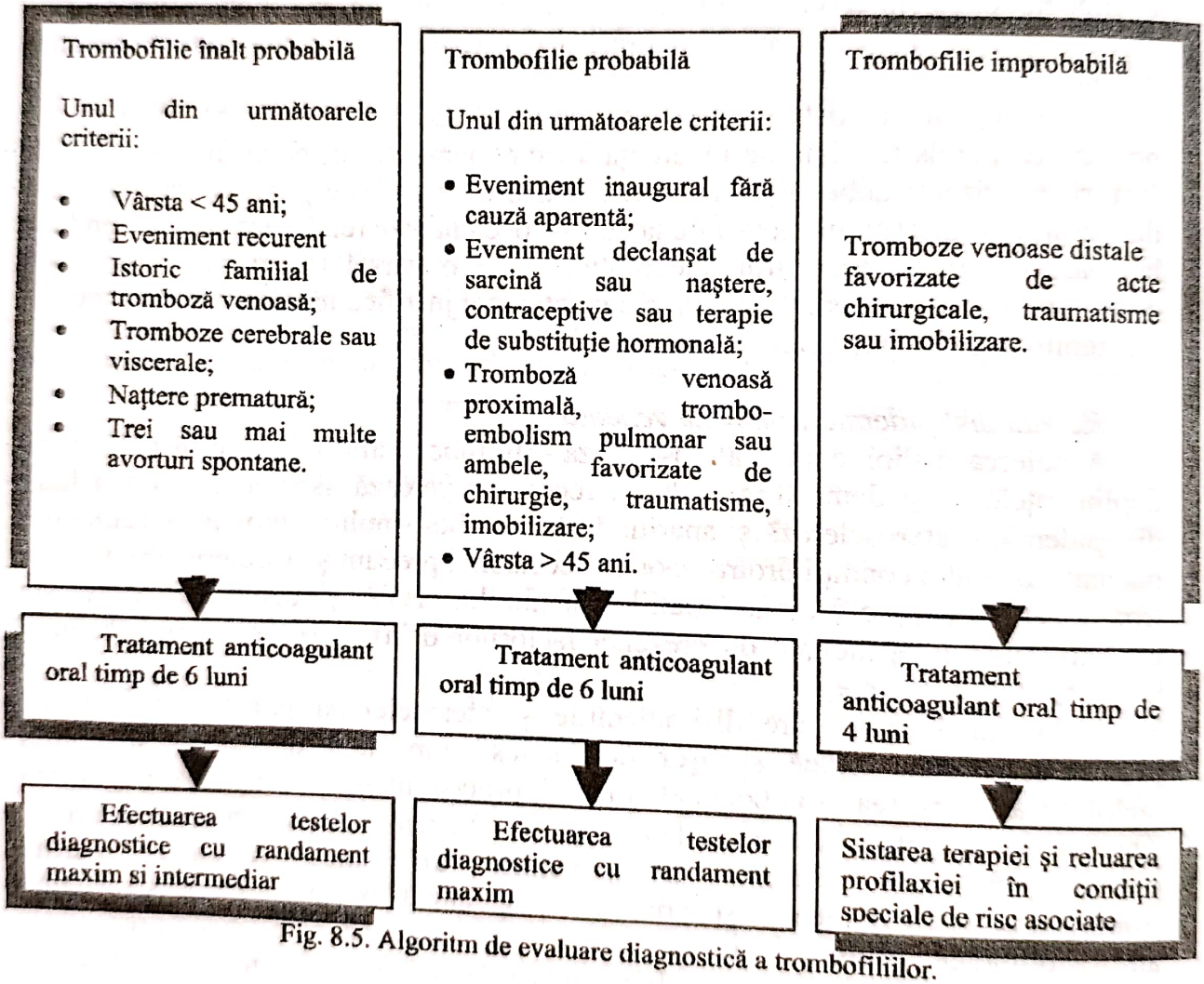


Fig. 8.5. Algoritm de evaluare diagnostică a trombofiliilor.

Testele diagnostice recomandate în cazul prezentat (încadrat în categoria de suspiciune diagnostică înaltă pentru trombofilie moştenită, datorită prezenţei a 3 criterii clinice sugestive) sunt următoarele: investigarea rezistenţei faţă de proteina C activată, investigarea prezenţei anticorpilor antifosfolipidici (anticorpi anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipinici şi anticorpi anti-beta$_2$-glicoproteină I – 11), determinarea genotipului hetero-sau homozigot pentru factorul V Leiden şi a mutaţiei G20210A a genei protrombinei, dozarea homocisteinei plasmatice şi a concentraţiei factorului VIII. În cazul în care aceste teste diagnostice ar fi negative,

Scanned with OKEN Scanner

explorarea ar trebui extinsă prin investigarea concentraţiei proteinei C activate, determinarea antigică a proteinei S libere şi a activităţii antitrombinice.

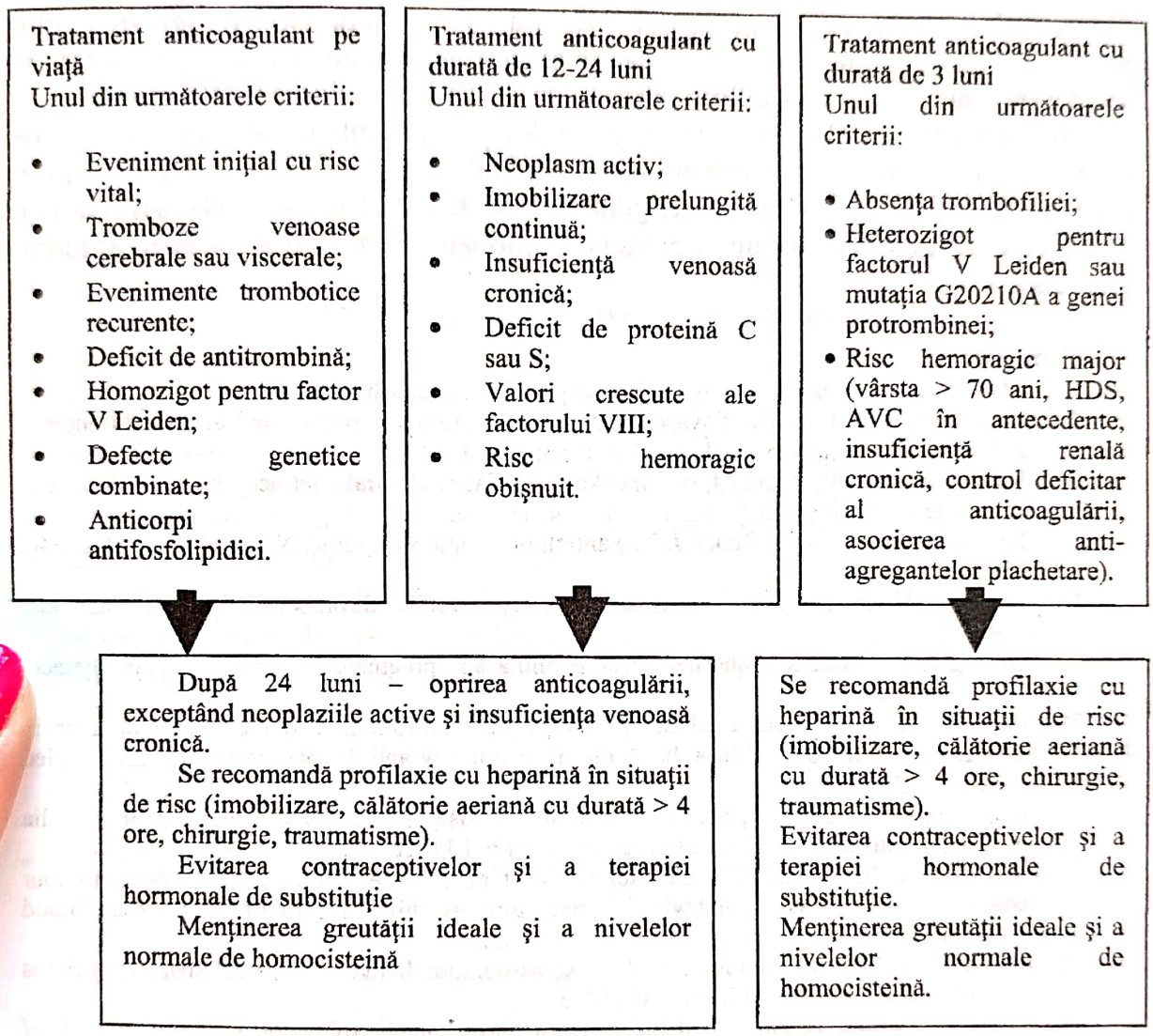


Fig. 8.6. Durata tratamentului anticoagulant în cazul trombofiliilor moştenite şi dobândite.

Momentul optim al efectuării acestor investigaţii, agreat prin consensul experţilor, este situat la 6 luni de la evenimentul tromboembolic iniţial, când trebuie decisă şi durata tratamentului anticoagulant. Efectuarea investigaţiilor menţionate înaintea acestui interval poate oferi rezultate fals pozitive, deoarece însăşi tromboza poate modifica testele, producând scăderea antitrombinei şi creşterea factorului VIII. Se mai recomandă ca dozarea proteinei C activate şi a antigenului proteinei S libere să fie realizate după 2 săptămâni de la schimbarea tratamentul anticoagulant oral cu cel heparinic, pentru a exclude eventualele interferenţe terpeutice.

În cazul identificării unei trombofilii moştenite sau al unui sindrom antifosfolipidic drept cauză a evenimentelor tromboembolice venoase, durata

Scanned with OKEN Scanner

optimă a tratamentului anticoagulant este de o viaţă, dat fiind riscul crescut al recurenţelor. Conduita teraputică recomandată prin consens privind durata anticoagulării în cazul trombofiliilor este sistematizată în figura 8.6. Prin prisma algoritmului terapeutic menţionat, durata recomandabilă a tratamentului anticoagulant în cazul pacientei prezentate este de minim 6 luni. Extinderea pe viaţă a indicaţiei de anticoagulare depinde de rezultatul explorărilor ulterioare.

Ameninţarea vitală extremă a primului eveniment tromboembolic venos prezentat de pacientă, probabilitatea înaltă a evidenţierii unui sindrom antifosfolipidic sau a unei cauze genetice de trombofilie şi absenţa unui risc hemoragic aparent constituie argumente raţionale în favoarea acestei atitudini terapeutice.

Bibliografie

1. Chou TC. Electrocardiography in clinical practice. Grune-Stratton 1979.
2. Comitet experţi OMS. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception: Report of a WHO scientific group. Tech Rep Ser 1998; 877: 1-89.
3. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. N Eng J Med 2001; 344: 1527-35.
4. Levine JS, Branch WD, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002; 346: 752-63.
5. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med 2001; 344: 1222-31.
6. Girling J, de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. Curr Opin Ostet Gynecol 1998; 10: 135-44.
7. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. N Engl J Med 2000; 342: 374-80.
8. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med 1999; 340: 9-13.
9. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inhereted thrombophilia: a study of 150 families. Blood 1998; 92: 2353-8.
10. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. N Engl J Med 2003: 348: 1435-41.
11. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M. et al. High plasmă levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2000; 343: 457-62.
12. Den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WBJ et al. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? Lancet 1995; 345: 882-5.
13. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predic early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism faollowing anticoagulant therapy. Am J Med 1998; 104: 332-8.
14. Douketis JD, Kearon C, Bates S et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. JAMA 1998; 279: 458-62.

Scanned with OKEN Scanner

9 EMBOLIE PULMONARA REPETITIVA

ADENOCARCINOM RENAL STANG TROMBOZA DE VENA RENALA STANGA SI VENA CAVA INFERIOARA

Mihai Dan Datcu, Viviana Aursulesei

Bolnavul A.P. 41 de ani din mediul rural prezintă în urmă cu un an un moment în care tensiunea arterială a fost 220/110 mmHg (fără controale ulterioare şi fără medicaţie antihipertensivă administrată zilnic). Este lăcătuş mecanic, nefumător. Începînd din luna noiembrie 1998 prezintă mai multe episoade de contact medical pe care le vom prezenta în ordine cronologică:

- 6.XI.1998 - se consultă în ambulator într-un oraş al Moldovei pentru: dispnee, stare subfebrilă, durere la baza hemitoracelui drept (interpretată drept pleurală). La examenul fizic la această dată se menţionează submatitate la baza hemitoracelui drept cu frecătură pleurală şi tahicardie. Controlul radiologic confirmă prezenţa lichidului în cantitate mică în pleura dreaptă. Se prescrie tratament cu AINS (fenilbutazonă), iar în urma acestei medicaţii se consemnează regresia simptomatologiei în câteva zile;
- 20.XI.1998 - un episod mult mai dramatic impune internarea în spital pentru dispnee severă (28 respiraţii/minut), anxietate, tegumente reci, stare confuzională, frecvenţa cardiacă 130/min (în ritm sinusal), TA 100/60 mm Hg, hepatomegalie 3 cm sub rebord; aspectul clinic descris mai sus şi ascensiunea marcată a hemidiafragmului drept, în pofida aspectului electrocardiografic normal, au impus diagnosticul de embolie pulmonară dreaptă şi au determinat acţiunea terapeutică: tratament trombolitic (250.000 UI streptokinază în 30 min, urmată de 100.000 UI/oră timp de 24 ore). Acest tratament a dus la ameliorarea evidentă a dispneii şi a statusului hemodinamic.
- 1.XII.1998 - reapar simptome de sindrom pleural bazal drept, cu tuse iritativă şi microhemoptizii. Imaginea radiologică a fost de opacitate (de nuanţă apoasă) situată în 2/3 inferioare ale pulmonului drept. Se interpretează aspectul clinic şi imaginea radiologică ca fiind un infarct pulmonar drept şi se instituie heparinoterapie în doze şi schemă clasică.
- 7.XII.1998 - reapar simptome sugerând un sindrom pleural de data aceasta bazal stâng, însoţit de spute hemoptoice şi subfebrilitate. La examenul fizic submatitate la ambele baze pulmonare, murmur vezicular diminuat şi frecătură

Scanned with OKEN Scanner

pleurală la baza dreaptă posterior. Radiografia toracică obiectivează în plus o opacitate situată paracardiac şi infrahilar stâng.

În această stare şi cu diagnosticul de "Embolie pulmonară medie–masivă (tratată cu Streptokinază). Infarct pulmonar bilateral predominant drept" bolnavul a fost transferat în clinica noastră.

Examenul iniţial în momentul internării ne arată următoarele elemente:

- dispnee persistentă însoţită de anxietate;
- durere de tip pleural la baza hemitoracelui drept, submatitate şi abolirea murmurului vezicular;
- tuse iritativă însoţită de hemoptizii;
- stare subfebrilă;
- stare generală influenţată, tegumente palide transpirate;
- tahicardie 120/min, TA=150/90 mmHg.

Dintre investigaţiile paraclinice efectuate la internare menţionăm:

- un sindrom biologic de inflamaţie puternic exprimat (VSH = 110mm/oră, fibrinogen = 930 mg%, GA = 10.900/mmc);
- uşoară inflectare a funcţiei renale (uree = 140 mg%, creatinină = 2.6 mg%);
- acidoză (RA = 16 mEq/l);
- proteine totale = 107 g/l cu gamaglobuline = 40.6 g/l;
- fosfataza alcalină = 148 U/l, GGT = 90 UI;
- microhematurie (46.570/min la testul Addis).

Raţionamentul clinic trebuie să ia în calcul cîteva date:

a. Diagnosticul de embolie pulmonară (repetitivă) cu hemoptizii repetate, alterare hemodinamică clasică, imagine radiologică este absolut cert.

b. Un tromboembolism pulmonar repetitiv de asemenea importanţă nu are, la prima vedere, o cauză, sau măcar un factor favorizant (bolnavul nu a avut traumatism recent, nu a fost imobilizat la pat, nu este fibrilant, nu este obez, nu are cardiomegalie, nu este valvular). În aceste condiţii trebuie să ne gândim la cauze mai rare.

Singurul reper mai consistent a fost hematuria microscopică, persistentă, la distanţă de administrarea streptokinazei şi a tratamentul anticoagulant (deşi este cunoscut faptul că un tratament anticoagulant bine condus nu produce hematurie decît dacă la nivelul aparatului renal al bolnavului exista o leziune).

Am gândit astfel la o cauză renală a hematuriei şi am aplicat algoritmul de diagnostic al acesteia (puţin prescurtat şi sărind peste anumite etape considerate prea costisitoare) şi astfel am efectuat cu suspiciunea de sindrom tumoral renal, următoarele investigaţii:

- ecografia organelor retroperitoneale (prof. dr. C. Daniil) pune în evidenţă o formaţiune tumorală la nivelul polului renal superior stâng cu diametrul de 8/10 cm cu capsula groasă, structură mixtă, zone de necroză) fig. 9.1. La examinarea Doppler color se evidenţiază la nivelul formaţiunii tumorale o circulaţie de neoformaţie abundentă, cu şunturi/lacuri arteriovenoase. Există de

Scanned with OKEN Scanner

asemenea tromboză tumorală şi invazie parietală a venei renale stângi şi a venei cave inferioare. Tromboza VCI măsoară 4-5 cm şi este fixată la perete. Rinichiul drept are aspect ecografic normal.

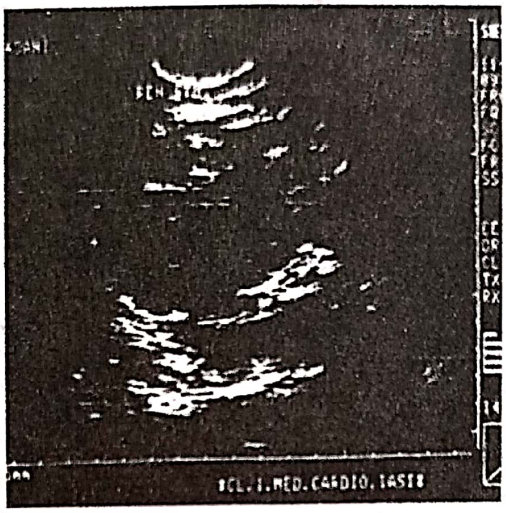


Fig. 9.1. Ecografie renala stângă – formaţiune tumorală solidă a polului superior.

Descrierea foarte exactă a ceea ce se întâmplă în rinichiul stâng, vena renală stângă şi vena cavă inferioară (VCI) au permis stabilirea exactă a diagnosticului:

- *ADENOCARCINOM RENAL STÂNG (POL SUPERIOR)*
- *TROMBOZĂ A VENEI RENALE STÂNGI ŞI A VENEI CAVE INFERIOARE*
- *TROMBOEMBOLISM PULMONAR REPETITIV.*

Cazul, acum rezolvat ca diagnostic, presupune complexitate în ceea ce priveşte rezolvarea terapeutică (nefrectomie largă cu rezecţie de cavă parţială cu anastomoze vasculare dificile), probabil presupune o echipă complexă operatorie chirurg vascular şi urolog. Această echipă, în mod sigur ar fi dorit mai multe informaţii şi mai precise dovezi a extinderii procesului malign şi a trombozei.

Am trecut de aceea la completarea investigaţiilor prin efectuarea:

1. Urografia intravenoasă standard care pune în evidenţă arborele pielocaliceal drept şi rinichiul de aceeaşi parte de aspect normal; rinichiul stâng este palid incomplet vizibil, uşor ptozat; eliminarea substanţei de contrast este prea discret perceptibilă pentru a permite interpretarea imaginii arborelui pielocaliceal (dr. Virgil Mihăilescu, medic primar radiolog).
2. Arteriografia renală selectivă stângă (fig. 9.2.) pune în evidenţă o tumoră renală situată în ½ superioară, hipervascularizată, cu şunturi arterio-venoase, opacifiere precoce a venei renale stângi, artere "în tirbuşon"; masa tumorală depăşeşte în exterior conturul renal.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 9.2. Arteriografie renală selectivă stângă.

3. Cavografia inferioară arată un tromb voluminos situat în vena cavă inferioară placat parţial pe vărsarea venei renale stângi în VCI. Indicatorul opac refluează uşor în vena renală dreaptă (fig. 9.3).

În urma acestor date, diagnosticul final cert este:

- *ADENOCARCINOM RENAL STÂNG*
- *TROMBOZĂ DE VENĂ RENALĂ STÂNGĂ ŞI VENĂ CAVĂ INFERIOARĂ*
- *INFARCTE PULMONARE REPETITIVE (TROMBOEMBOLISM PULMONAR).*

Bolnavul este transferat la Clinica Urologică a Spitalului Fundeni Bucureşti, unde o echipă mixtă (urolog + chirurg vascular) procedează la:

- nefrectomie stângă perifascială pe cale anterioară transperitoneală;
- rezecţie parţială de venă cavă inferioară.

Buletin anatomo-patologic:

Carcinom renal voluminos, cu celule clare de tip Grawitz, grad de anaplazie foarte mic (GI); arii hemoragice şi de necroză ischemică; invazie tumorală pînă la condensarea colagenă periferică, fără depăşire (T_2); ţesut latero şi retro-aortic - 4 limfoganglioni reactivi; ţesut preaortic – 2 mici limfoganglioni reactivi; tromboza VCI – tromb tumoral invaziv.

Evoluţia postoperatorie imediată a fost favorabilă şi bolnavul a fost externat vindecat chirurgical, iar acum, cînd apare această descriere a cazului putem spune

Scanned with OKEN Scanner

că bolnavul la 4 ani postoperator este într-o condiție fizică foarte bună, fără recidivă locală sau la distanță.

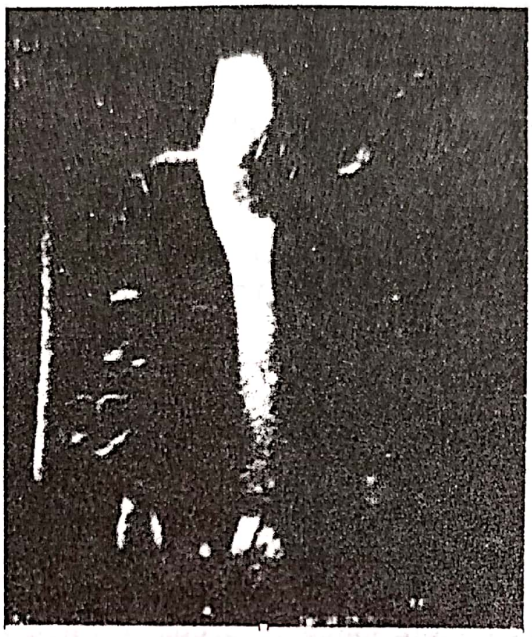


Fig. 9.3. Tromboza parietală a venei cave inferioare.

Dată fiind complexitatea cazului credem că se impune o analiză a lui luându-se în discuție următoarele aspecte:

1. Particularitățile cazului;
2. Avantajele și limitele metodelor de diagnostic folosite;
3. Sindromul paraneoplazic în cancerul renal;
4. Clasificarea stadială a cancerului renal cu impact asupra metodelor de tratament utilizate.

1. Particularitățile cazului

- debut brusc în plină sănătate aparentă;
- dispnee severă, însoțită de anxietate;
- tahicardie sinusală - singura manifestare ECG în 75-80% din cazurile de tromboembolism pulmonar (mediu sau chiar masiv);
- semne radiologice intricate pleuro-pulmonare, corespunzător polimorfismului lezional din TEP;
- evoluția cu recurențe la intervale scurte de timp;
- etiologia-tromboză neoplazică a VCI (de aici întrebarea firească: embolismul pulmonar a fost cumva cu material tumoral?);
- accidentul tromboembolic a fost revelator pentru diagnosticul cancerului renal (embolie pulmonară recurentă, hematurie microscopică probabil în legătură cu tratamentul anticoagulant, care a demascat în felul acesta leziunea renală);

Scanned with OKEN Scanner

- inflectarea funcţiei renale, consecinţa trombozei venei renale stângi;
- algoritmul prescurtat de diagnostic (UIV, ecografie, arteriografie, cavografie inferioară);
- invazia venoasă extinsă, caracter specific evolutiv al cancerului renal;
- prezenţa sindroamelor paraneoplazice;
- atitudinea terapeutică chirurgicală complexă.

2. Avantajele şi limitele metodelor de diagnostic folosite

a). Urografia intravenoasă atunci când tumora depăşeşte 3 cm în diametru poate avea imagini patologice constând din sindromul tumoral:

- deformări ale conturului renal;
- deformarea arborelui pielocaliceal;
- implicarea căii excretorii (amputaţii lacunare, stază);
- rinichiul mut tumoral;
- ancoşe la nivelul ureterului (hiperdezvoltarea circulaţiei venoase).

Metoda are două limite foarte importante:
-nu poate evidenţia tumori mai mici de 3 cm diametru;
-nu poate diferenţia o tumoră solidă de un chist benign.

b). Ecografia renală are câteva avantaje incontestabile:

- în 90% permite diferenţierea cu certitudine între o tumoră solidă şi un chist benign;
- tumora malignă este o tumoră solidă ce deformează conturul renal, cu ecogenitate diferită de a parenchimului renal, cu zone de necroză hemoragică intratumorală şi calcificări;
- examenul Doppler color poate evidenţia tromboza venei cave inferioare, a venei renale şi poate pune în evidenţă şunturile arterio-venoase intratumorale.

Limitele metodei se referă în special la imposibilitatea evidenţierii tumorilor mai mici de 1.5 cm.

c). Arteriografia renală este de un real folos în diagnosticul cert al unei tumori renale de natură malignă pentru că ea obiectivează:

- creşterea calibrului arterei renale;
- dislocarea sau amputarea de către tumoră a unei artere intrarenale;
- ghemuri, artere "în tirbuşon", dilataţii vasculare cu formare de lacuri sanguine;
- fistule arterio-venoase, eventual cu apariţia pe acelaşi film a arterei şi venei renale;
- dezvoltarea supradimensionată a circulaţiei venoase;
- tromboza venei renale principale.

La limitele arteriografiei renale trebuie să gândim atunci cînd tumora renală este hipovascularizată (10%), în acest caz fiind uneori necesară farmaco-

Scanned with OKEN Scanner

arteriografia cu o doză extrem de mică de adrenalină. Vasele dezvoltate în tumora malignă nu mai sunt sensibile la acţiunea vasoconstrictoare a adrenalinei şi tumora apare astfel mai bine desenată.

d). Cavografia inferioară este o metodă relativ uşor de efectuat ca şi tehnică iar prin evidenţierea trombozei în vena renală cu extinderea ei la vena cavă inferioară oferă confort chirurgului în momentul abordului complex al tumorii renale.

3. Sindromul paraneoplazic în cancerul renal

Aproximativ 30% din tumorile renale maligne prezintă o manifestare ce poate fi etichetată drept sindrom paraneoplazic. Vom trece în revistă numai pe cele prezente la bolnavul nostru şi anume:

- SPN hematologice (anemie, leucocitoză = 10.900/mmc, trombocitoză = 460.000/mmc, VSH = 110/oră);
- SPN nespecifice (febra sau starea subfebrilă 6-11%);
- SPN endocrine: hipersecreţie de renină (33% din bolnavi au hipertensiune arterială probabil prin acest mecanism);
- SPN cardio-vasculare: -hipertensiune arterială, fie prin mecanismul menţionat mai sus, fie prin mecanism *goldblatt* produs de compresia tumorii la nivelul arterei renale; insuficienţă cardiacă apărută prin fistulele arterio-venoase intratumorale cu importanţă hemodinamică;
- SPN hepatice (sindrom Stanffer): hepatomegalie nemetastatică (hepatomegalie la 3 cm sub rebordul costal);
- sindrom de colestază (FAS crescut, GGT crescut, bilirubina totală 2 mg%, TGO, TGP normale).

4. Clasificarea stadială a cancerului renal, cu impact asupra metodelor de tratament folosite

Clasificarea stadială presupune cunoaşterea mai multor elemente:

- diagnosticul anatomo-patologic pentru a aprecia gradul de diferenţiere;
- extensia loco-regională venoasă şi limfatică (Tox1-4);
- extensia generală prin evidenţierea metastazelor (toracice, osoase, hepatice, cerebrale, suprarenale, rinichiul controlateral), fiecare prin metode specifice de diagnostic.

Stadializarea bolnavului nostru după clasificarea TNM a UICC 1992 este T3bNoMoV2b, adică tumora se extinde la venele renale mari, invadează glanda suprarenală de aceeaşi parte şi ţesutul celulogrăsos prerenal dar nu trece dincolo de fascia lui Gerota, nu are adenopatii locale şi nici metastaze la distanţă.

Amintim aici clasificarea Proca care se referă la poziţia, dezvoltarea şi aderenţa trombului în vena renală şi vena cavă inferioară şi clasificarea Arner (GI-GIII) referitoare la gradul de diferenţiere al celulei tumorale. Pentru un bolnav aflat în stadiul III evoluţia ulterioară actului operator a fost foarte bună.

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul pe termen lung depinde de:

- stadiul extensiei tumorale;
- examenul anatomopatologic al piesei de nefrectomie, inclusiv gradul de diferenţiere al tumorii;
- corectitudinea aplicării metodelor terapeutice.

Factori de prognostic nefavorabili sunt menţionaţi a fi:

- clinici (febra, scăderea ponderală);
- biologici (VSH crescut, hipercalcemie, FAS crescută > 100 UI);
- imagistici - prezenţa metastazelor;
  - afectarea ganglionară;
  - volum tumoral crescut cu invadarea venei renale şi a venei cave inferioare.

Supravieţuirea bolnavului depinde în principal de stadiul extensiei tumorii şi corectitudinea şi amploarea actului operator.

Tabel 9.1. Factorii prognostici şi supravieţuirea la 5 ani în cancerul renal.

Factori prognostici		Supravieţuirea la 5 ani (%)
Stadiul	T_1T_2	80-95%
	T_{3a}	40-80%
	T_{3b}	30-50%
	T_4	15%
	M_1	sub 5%
Tipul histologic	G1	70%
	GIII	10%

Bibliografie

1. Carter CJ. The natural history and epidemiology of venous thrombosis. Prog Cardiovasc Dis 1994; 36 (6): 423–38.
2. Figueroa AJ, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner DG. Adrenal cortical carcinoma associated with venous tumour thrombus extension. Br J Urol 1997; 80 (3): 397– 400.
3. Girard P, Hanny MP, Musset D. Acute inferior vena cava thrombosis. Early results of heparin therapy. Chest 1989; 95 (2): 284– 91.
4. Gotoh A, Gohji K, Fujisawa M. Renal angiomyiolipoma associated with inferior vena caval tumour thrombus. Br J Urol 1998; 81 (5): 773– 4.
5. Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumour thrombus. Am Thorac Surg 1997; 63 (6): 1592– 600.
6. Tukayama H, Kinouchi T, Meguro N. Renal vein thrombosis misdiagnosed as a renal cell carcinoma with a tumour thrombus in the inferior vena cava. Int J Urol 1998; 5 (1): 94– 5.
7. Schreiber D. Deep Venous Thrombosis and Thrombophlebitis. E Medicine Journal serial online 14 Jan, 2002.
8. Park JH, Lee JB, Han MC. Sonographic evaluation of inferior vena caval obstruction: correlation study with vena cavography. Am J Roentgenol 1995; 145 (4): 757– 62.
9. Ihaya T, Okawa T. Usefulness of CT during renal arteriography in diagnosis of renal tumors. Cardiovasc and Interv Radiology 2000; 23 (Supl 1).
10. Laissy J, Menegazzo D. Renal carcinoma: diagnosis of venous invasion with Gd – enhanced MR venography. European Radiology 2000; 10: 1138– 43.

Scanned with OKEN Scanner

10 COR TRIATRIATUM SINISTRUM

Maria Stoenescu, MD Datcu

Prezentăm un caz de cor triatriatum sinistrum la o pacientă de 45 de ani. Examenul clinic şi investigaţiile paracilinice evidenţiază lipsa hipertensiunii pulmonare şi a suprasolicitării cavităţilor cardiace drepte. Examenul ecocardiografic are rolul decisiv în stabilirea diagnosticului de cor triatriatum sinistrum.

Pacienta N. I. în vârstă de 47 de ani se internează în Clinica I Medicală Cardiologică pentru acuze subiective nespecifice, palpitaţii şi fatigabilitate, apărute într-un context de suprasolicitare psihică. Antecedentele personale şi heredocolaterale sunt nesemnificative. Bolnava este operator chimist, nefumătoare, neagă consumul de alcool. Examenul clinic general evidenţiază aspectul de pectum escavatum al toracelui. Examenul aparatului cardiovascular nu decelează elemente patologice, TA 110/70 mmHg, FC 76/min.

Constantele hematologice şi biochimice se încadrează în limite normale. Traseul electrocardiografic nu prezintă modificări patologice, iar radiografia toracică are aspect normal.

Examenul ecocardiografic aduce diagnosticul.

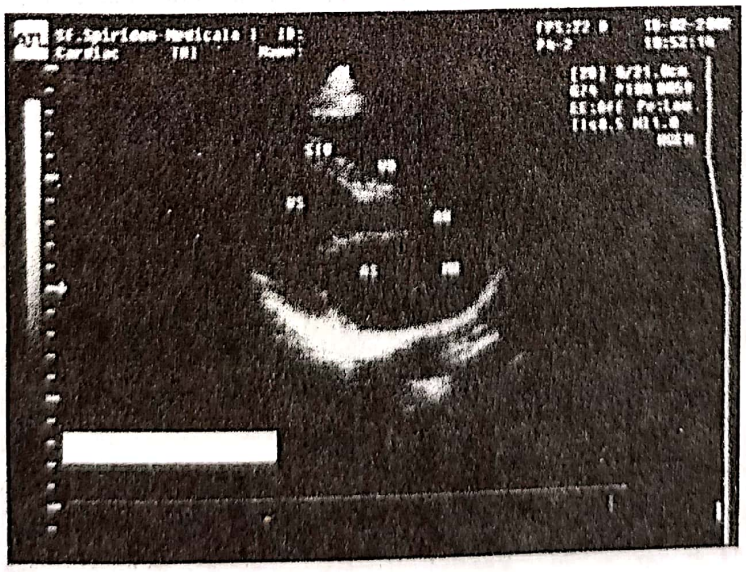


Fig. 10.1. Ecocardiografia bidimensională în incidenţă parasternal ax lung vizualizează o membrană în porţiunea mijlocie a atriului stâng.

Scanned with OKEN Scanner

Ecocardiografia bidimensională în incidenţă parasternal ax lung (fig. 10.1) vizualizează o membrană în porţiunea mijlocie a atriului stâng, ca o structură ecogenă, liniară, care se întinde de la peretele antero-superior la cel postero-lateral al atriului stâng. Membrana compartimentează atriul stâng într-o cameră superioară şi una inferioară. La nivelul camerei superioare se vizualizează deschiderea venelor pulmonare în atriul stâng. Camera inferioară se continuă cu valva mitrală şi urechiuşa stângă.

Incidenţa apicală 4 camere (fig. 10.2) permite, pe lângă vizualizarea membranei ce compartimentează atriul stâng, o mai bună apreciere a dimensiunilor cavităţilor stângi şi drepte, care se încadrează în limite normale. Se notează integritatea sptului interventricular şi a septului interatrial.

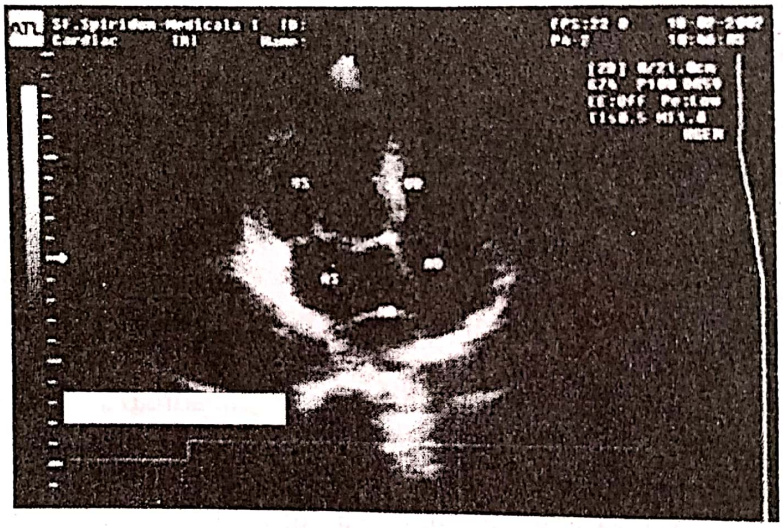


Fig. 10.2. Incidenţa apicală 4 camere permite vizualizarea membranei ce compartimentează atriul stâng şi o mai bună apreciere a dimensiunilor cavităţilor stângi şi drepte.

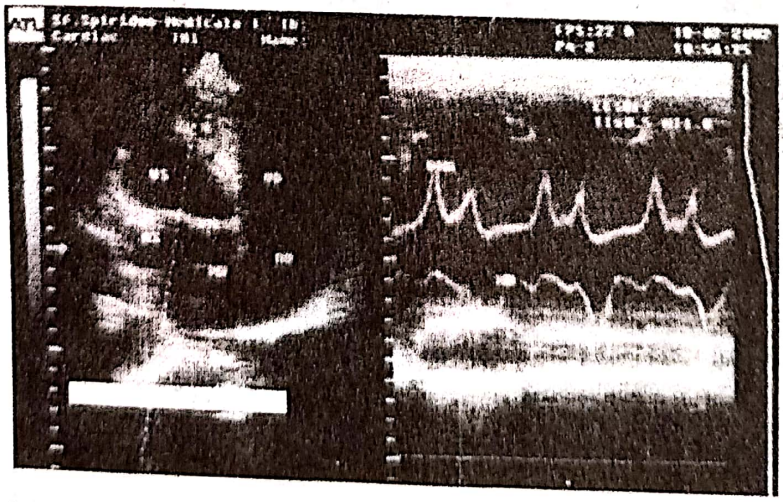


Fig. 10.3. Secţiunea M-mod la nivelul membranei şi al valvei mitrale.

Scanned with OKEN Scanner

Secțiunea M-mod la nivelul membranei și al valvei mitrale (fig. 10.3) permite observarea mobilității proprii a membranei la nivelul atriului stâng. Valva mitrală prezintă deschidere în M și închidere printr-un ecou ascendent.

Eșantionul Doppler (fig. 10.4) vizualizează flux la nivelul membranei, ceea ce confirmă comunicarea largă care există între cele două compartimente ale atriului stâng. În camera atrială distală există flux de velocitate înaltă.

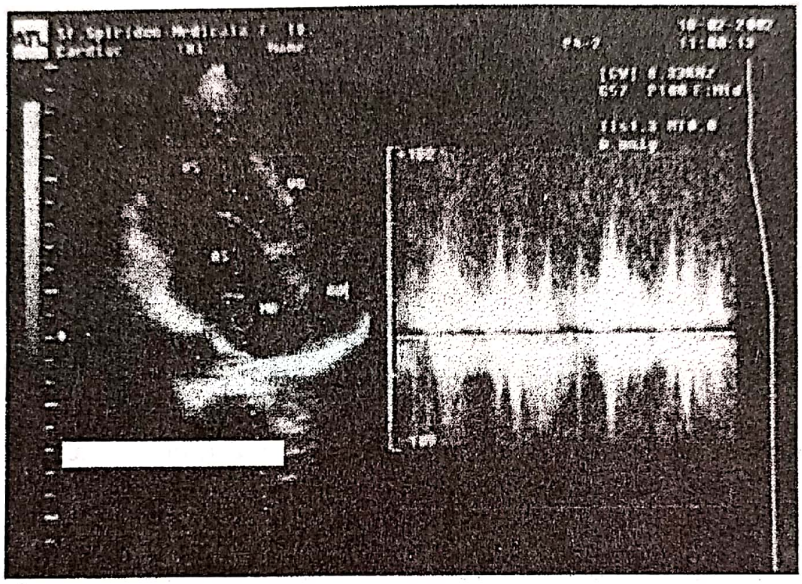


Fig. 10.4. Eșantionul Doppler vizualizează flux la nivelul membranei.

Diagnosticul final este:

- *COR TRIATRIATUM SINISTRUM.*

Date fiind simptomatologia ușoară și lipsa semnelor clinice, electrocardiografice, radiologice și ecocardiografice de suprasolicitare a cavităților drepte ale inimii, s-a ales varianta temporizării intervenției chirurgicale și urmărirea evoluției pacientei prin examene cardiologice periodice.

Generalități

Cor triatriatum sinistrum este o cardiopatie congenitală necianogenă fără șunt. Afecțiunea a fost descrisă în 1868 de Church, denumirea de cor triatriatum a fost folosită prima dată în 1905 de Borst, prima corecție chirurgicală a fost realizată în 1956 de Vineberg.

Boala, extrem de rară (0,1 – 0,4% din totalitatea bolilor cardiace congenitale), se caracterizează prin prezența unei membrane fibroase (rezultat al resorbției incomplete a venei pulmonare comune în timpul cardiogenezei), care subdivide atriul stâng într-o cameră postero-superioară în care se varsă venele pulmonare și o cameră antero-inferioară în comunicare cu orificiul mitral și urechiușa stângă. Între

Scanned with OKEN Scanner

cele două camere există o comunicare obligatorie prin unul sau mai multe orificii situate cel mai adesea în porţiunea posterioară a membranei fibroase.

Cor triatriatum sinistrum poate fi o anomalie izolată sau asociată cu: întoarcere venoasă pulmonară anormală, persistenţa canalului arterial, defect septal atrial, defect septal ventricular, coarctaţie de aortă şi stenoză subaortică (complex Shone), atrezie tricuspidiană, boală Ebstein, canal atrioventricular, tetralogie Fallot.

Membrana fibromusculară care subdivide atriul stâng realizează un obstacol în calea umplerii ventriculului stâng.

Consecinţele fiziopatologice ale prezenţei acestei membrane depind de mărimea comunicării dintre camera superioară (în care se deschid venele pulmonare) şi camera inferioară (care este în comunicare cu orificiul mitral). Orificiul de comunicare mic determină hipertensiune pulmonară venoasă, hipertensiune pulmonară arterială şi scăderea debitului cardiac. Dacă defectul nu este corectat, aproximativ 75% din pacienţi mor în perioada de sugar, având o astfel de comunicare restrictivă între cele două camere ale atriului stâng.

O comunicare nerestrictivă între două camere sau prezenţa unui defect septal atrial, care permite scăderea presiunii din atriul stâng, îmbunătăţesc prognosticul în mod semnificativ.

Cor triatriatum sinistrum se prezintă ca o afecţiune caracterizată prin debit cardiac scăzut şi hipertensiune venoasă pulmonară. Nu există simptome sau semne fizice patognomonice, pacienţii pot fi asimptomatici sau pot prezenta dispnee şi manifestări clinice de insuficienţă cardiacă. Examenul fizic poate evidenţia semne de hipertensiune pulmonară (sufluri de insuficienţă pulmonară, raluri pulmonare la baze), semne de debit cardiac scăzut şi de insuficienţă cardiacă dreaptă. Fluxul prin orificiul membranei fibroase poate determina un suflu continuu de intensitate mică.

Cel mai adesea diagnosticul se stabileşte în perioada de sugar sau în primii doi ani de viaţă. Diagnosticarea afecţunii la copilul mare sau adult este posibilă, dar rară (85% dintre aceşti pacienţi sunt tineri de 40 ani). Au fost semnalate şi cazuri în care diagnosticul s-a pus la vârste de 70 sau 80 de ani.

Manifestările clinice sunt diferite în funcţie de vârsta pacientului. La sugar sunt prezente semne de debit cardiac scăzut (paloare, tahipnee, puls periferic scăzut), prezintă repetate episoade de edem pulmonar acut, are dificultăţi în alimentare şi curba ponderală este staţionară. La copilul mare şi la adult simptomele pot lipsi sau poate fi prezentă dispneea şi manifestările clinice ale insuficienţei cardiace.

Nu există semne fizice patognomonice. Pot fi prezente semne de obstrucţie venoasă pulmonară şi de hipertensiune pulmonară: accentuarea zgomotului II în focarul pulmonarei, suflu protodiastolic de insuficienţă pulmonară, raluri pulmonare la baze. Fluxul prin orificiul membranei fibroase poate determina un suflu continuu de intensitate mică. Suflul sistolic parasternal stâng este prezent în cazul asocierii cu defectul septal atrial. Pot prezenta semne de debit cardiac scăzut (paloare, tahipnee, puls periferic scăzut) şi de insuficienţă cardiacă dreaptă (hepatomegalie, jugulare turgescente). La copii poate apare un deficit de creştere staturo-ponderală.

Scanned with OKEN Scanner

Electrocardiograma şi radiografia toracică nu au specificitate în diagnosticul acestei afecţiuni. Cele mai utile date sunt furnizate de ecocardiografie (bidimensională, Doppler, transesofagiană).

Ecocardiografia bidimensională în incidenţele parasternal long axis şi apical tetracameral permite vizualizarea membranei la nivelul atriului stâng şi diagnosticarea anomaliilor cardiace asociate. Poziţionarea membranei superior faţă de nivelul urechiuşei stângi diferenţiază această entitate de obstrucţia la nivelul inelului valvular mitral (stenoză supravalvulară). Membrana este vizualizată ca o structură ecogenă, liniară ce se întinde de la peretele antero-superior la cel postero-lateral. La nivelul "camerei" superioare se deschid venele pulmonare, "camera" inferioară conţinând urechiuşa stângă şi deschiderea atriului stâng la nivelul valvei mitrale.

Evidenţierea comunicării obligatorii dintre cele două camere (una sau mai multe perforaţii ale membranei) se realizează prin ecocardiografie Doppler color care permite localizarea orificiilor prin membrană, aprecierea gradientului de presiune (Doppler pulsat) şi vizualizarea fluxului de velocitate înaltă în camera atrială distală şi la nivelul orificiului mitral.

Ecocardiografia transesofagiană (TEE) permite o mai bună apreciere a tipului de întoarcere venoasă pulmonară şi a gradului de hipertensiune pulmonară. De asemenea, se pot vizualiza defectele de la nivelul membranei, orificiile de vărsare ale venelor pulmonare şi localizarea lor faţă de membrană. Cu ajutorul TEE se poate aprecia gradul de obstrucţie la umplerea ventriculului stâng, regurgitarea mitrală, prezenţa şi severitatea hipertensiunii pulmonare.

Angiografia şi cateterismul cardiac sunt necesare doar dacă există anomalii cardiace majore asociate. Permit estimarea tipului de întoarcere venoasă pulmonară (10% din pacienţi au întoarcere venoasă pulmonară anormală parţială), a gradului de hipertensiune pulmonară. Prin cateterism se vizualizează camera superioară în timpul fazei venoase, se observă o întârziere în vizualizarea camerei inferioare şi a ventriculului stâng. Camera superioară nu se contractă împreună cu cea distală şi rămâne opacifiată.

Diagnostic diferenţial

Cor triatriatum trebuie diferenţiat de: stenoza mitrală supravalvulară, întoarcerea venoasă pulmonară anormală parţială, hipertensiunea pulmonară primitivă, stenoza mitrală şi de alte cauze de hipertensiune pulmonară secundară.

În stenoza mitrală supravalvulară, prin eco 2D se vizualizează membrana la nivelul sau în vecinătatea inelului mitral, în vecinătatea valvei mitrale, sub nivelul urechiuşei stângi.

Definirea precisă a anatomiei venoase în întoarcerea venoasă pulmonară anormală parţială se face prin ecografie 2D, TEE şi angiografie.

Pentru diagnosticul cert de hipertensiune pulmonară primitivă sunt necesare: ecocardiografia (exclude o cardiopatie congenitală sau o valvulopatie), radiografia toracică, electrocardiograma, scintigrafia pulmonară de perfuzie (exclude

Scanned with OKEN Scanner

tromboembolismul pulmonar), explorarea funcţională pulmonară (nu evidenţiază modificări restrictive sau obstructive), biopsia pulmonară şi cateterismul cardiac.

Stenoza mitrală se diferenţiază clinic (auscultaţie specifică: zgomot I întărit, PDM, uruitură diastolică, suflu presistolic) şi ecocardiografic (modificarea valvei şi aparatului subvalvular mitral, absenţa membranei ce divide atriul stâng).

Diagnosticul diferenţial cu alte cauze de hipertensiunea pulmonară secundară:

- HTP venocapilară cu:
  - creşterea PTDVS (disfuncţie diastolică; disfuncţie sistolică; pericardita - constrictivă);
  - creşterea PAS (valvulopatie mitrală, mixom sau tromb în atriu);
  - obstrucţie venoasă pulmonară (stenoza congenitală de vene pulmonare);
- HTP tromboembolică - elemente de excludere:
  - prezenţa factorilor de risc;
  - simptomatologia;
  - scintigrafia pulmonară de perfuzie/ventilaţie;
  - angiografia pulmonară.
- HTP prin boli ale parenchimului pulmonar
- HTP prin boli de colagen, vasculite.

Tratament

Tratamentul medical reprezintă o etapă de pregătire preoperatorie, când urmăreşte scăderea congestiei pulmonare şi ameliorarea insuficienţei cardiace şi se continuă în perioada postoperatorie până la normalizarea rezistenţei vasculare pulmonare şi a funcţiei ventriculului drept. Foloseşte asocierea inotrop pozitiv – diuretic. Dintre agenţii inotropi pozitivi se utilizează digoxinul (per os 0,125 – 0,25 mg/zi) şi, în insuficienţa cardică acută, dopamina 1-20 mcg/kgc/min iv. Procedurile de cardiologie intervenţională necesită o mai profundă evaluare.

Tratamentul chirurgical este metoda terapeutică de elecţie. Procedura se realizează sub bypass cardiopulmonar printr-o incizie atrială, urmată de rezecţia completă a membranei. Mortalitatea precoce postoperatorie în diverse studii a fost de 15-20%; aceste decese se înregistrează mai ales la pacienţii cu anomalii cardiace severe. Majoritatea deceselor se înregistrează în primele 30 de zile postoperatorii. Rezultatele pe termen lung sunt foarte bune, cu rezultate funcţionale excelente, fără sechele reziduale, cu o speranţă de viaţă apropiată de cea a populaţiei generale, mai ales dacă intervenţia chirurgicală se realizează în perioada de sugar.

Bibliografie

1. Myers JL, Jaggers J. Cor triatriatum. e-Medicine Journal 2001 nov., vol. 2, 11: 11-15.
2. Solomone G, Tiraboschi R, Bianchi T et al. Cor triatriatum. Clinical presentation and operative results. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101 (6): 1088-1092.
3. Bartel T, Muller S, Erbel R. Dynamic three-dimensional echocardiography using parallel slicing: a promising diagnostic procedure in adults with congenital heart disease. Cardiology 1998; 89 (2): 140-7.

Scanned with OKEN Scanner

11 FEOCROMOCITOM SI NEUROFIBROMATOZA RECKLINGHAUSEN

Georgeta Datcu, Daniela Crişu

Bolnava P.E. de 62 ani din judeţul Suceava se internează în februarie 2001 în Clinica I Medicală-Cardiologică "C.I. Negoiţă" Iaşi pentru valori tensionale crescute (pînă la 220/130 mmHg), însoţite de cefalee, palpitaţii, transpiraţii profuze şi scădere ponderală (6 kg în 3 luni).

Istoricul de boală începe din 1995, când este dignosticată cu hipertensiune arterială, pentru care urmează tratament intermitent cu blocante ale canalelor de calciu (nifedipină), fără a se obţine controlul valorilor tensionale. Concomitent este diagnosticată cu diabet zaharat tip 2, pentru care se recomandă dietă hipoglucidică şi tratament cu glibenclamid 5 mg/zi. Lipsa de control a valorilor tensionale, însoţită de cefalee, palpitaţii, transpiraţii profuze şi scădere ponderală determină bolnava să se adreseze Spitalului Rădauţi. Aici, în cadrul bilanţului funcţional al hipertensiunii arteriale se descoperă ecografic o formaţiune suprarenaliană dreaptă, bolnava fiind dirijată către Clinica I Medicală Cardiologică Iaşi, cu suspiciunea de feocromocitom. Alte antecedente personale si heredocolaterale erau nesemnificative.

Examenul clinic efectuat la internare a evidenţiat prezenţa unor modificări tegumentare, constând în pete "*café au lait*" la nivelul toracelui şi abdomenului şi mici tumorete, cu diametrul de 5-10 mm, la nivelul toracelui şi membrelor, modificari cutanate sugestive pentru boala von Recklinghausen (figura 11.1, vezi planşa color I).

La examenul aparatului cardiovascular s-a constatat prezenţa unui suflu protomezosistolic în toate focarele de ascultaţie, TA în clinostatism 160/100 mmHg, cu hipotensiune arterială ortostatică 130/90 mmHg.

Monitorizarea continuă a tensiunii arteriale pe 24 de ore a arătat o hipertensiune arterială permanentă, de tip sistolo-diastolic, cu valori maxime de 220/120mmHg şi index diurn 4.29% (profil "*nondipper*").

Prezenţa hipertensiunii arteriale însoţită de triada clinică: cefalee, palpitaţii, transpiraţii este extrem de sugestivă pentru feocromocitom.

Confirmarea biochimică a adus-o dozarea acidului vanilmandelic, a cărui valoare a fost mult crescută (116mg/24h), dozarea catecolaminelor şi a metanefrinelor urinare nefiind disponibilă.

Ecografia abdominală a confirmat prezenţa unei formaţiuni tumorale la nivelul glandei suprarenale drepte, cu dimensiuni de 57/40mm, cu delimitare netă

Scanned with OKEN Scanner

capsulară, structură de tip solid şi zone de necroză. Imaginea formaţiunii decelate ecografic este ilustrată în figura 11.2.

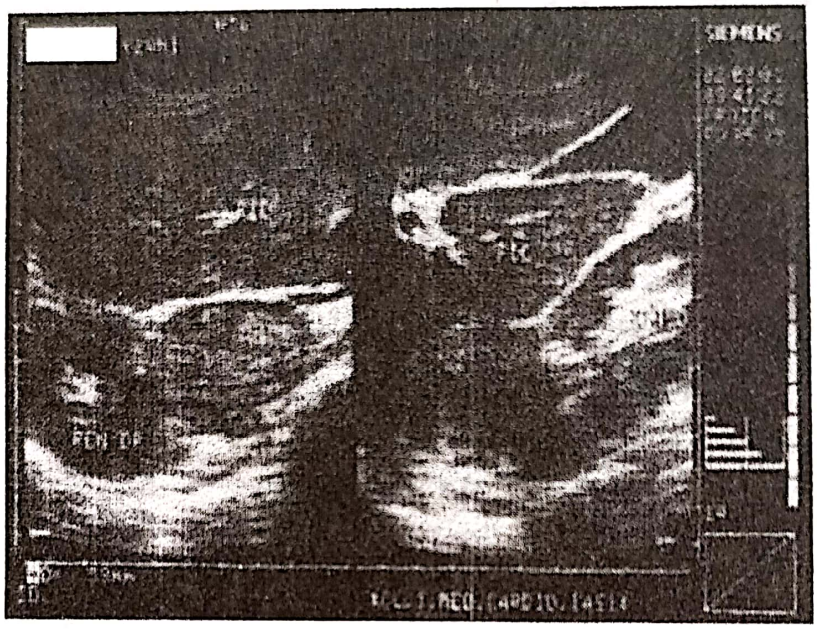


Fig. 11.2. Imagine ecografică a formaţiunii tumorale suprarenaliene drepte.

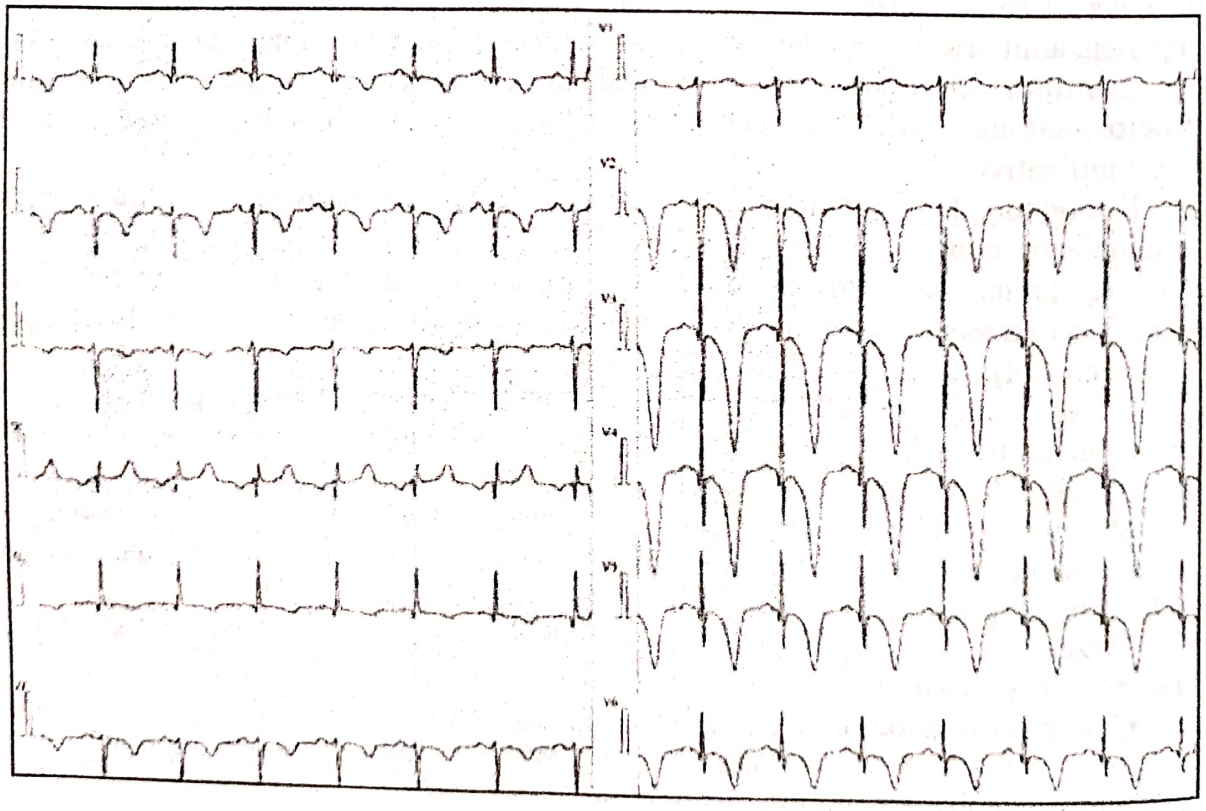


Fig. 11. 3. Electrocardiograma pacientei P.E. preoperator.

Ecocardiografic se evidenţiază o importantă hipertrofie ventriculară stângă de tip concentric (SIV=19mm, PLVS=18mm) iar electrocardiografic modificări de tip ischemic (unde T negative 8-26 mm în derivaţiile D_I, D_{II}, V_2-V_6), interpretate ca expresie a cardiomiopatiei adrenergice. (figura 11.3).

La examenul fundului de ochi erau prezente exudate şi hemoragii.

Din restul investigatiilor hematologice şi biochimice reţinem doar valorile crescute al glicemiei (160-190mg%).

Diagnosticul final a fost:

- *FEOCROMOCITOM SUPRARENALIAN DREPT*
- *NEUROFIBROMATOZĂ RECKLINGHAUSEN.*

Indicaţia terapeutică a fost reprezentată de cura chirurgicală a feocromocitomului.

Pregatirea preoperatorie s-a facut cu labetalol 200-400 mg/zi, excizia tumorii cu suprarenalectomie parţială dreaptă decurgind fără evenimente deosebite intraoperator. La 24 ore postoperator survine o scădere a tensiunii arteriale sistolice până la 60 mm Hg, fapt ce a necesitat pentru redresare administrarea de adrenalină şi dopamină.

Ulterior, tensiunea arterială s-a menţinut la valori normale, în absenţa oricărui tratament antihipertensiv.

Concomitent s-a practicat excizia unei tumorete cutanate, pentru confirmarea anatomopatologică a neurofibromatozei.

Examenul anatomopatologic al tumorii suprarenaliene a confirmat diagnosticul de feocromocitom (figura 11.4, vezi planşa color I). De asemenea, examenul tumoretei cutanate a evidenţiat un neurofibrom.

Reevaluarea bolnavei în Clinica I Medicală-Cardiologică "C. I. Negoiţă" s-a facut la 10 zile postoperator şi ulterior la 3 luni, remarcându-se normalizarea valorilor tensionale, a valorilor acidului vanilmandelic (4 mg/24h) şi glicemiei (100 mg %), în absenţa oricărei medicaţii.

De asemenea s-a constatat o regresie importantă a modificărilor electrocardiografice secundare cardiomiopatiei adrenergice: unde T negative 1-2 mm în V_3-V_4 şi unde T pozitive, mici în V_5-V_6 (fig. 11.5 şi 11.6) precum şi a hipertrofiei ventriculare stângi (SIV=13 mm, PLVS=13 mm).

Diagnosticul de neurofibromatoza a fost confirmat ulterior şi la unul dintre fiii bolnavei, acesta fiind însă normotensiv şi fără altă patologie asociată.

Comentarii

Cazul de faţă, deşi nu a ridicat probleme deosebite de diagnostic, a prezentat câteva particularităţi.

Scanned with OKEN Scanner

1. Asocierea feocromocitomului cu neurofibromatoza von Recklinghausen

Feocromocitomul se întâlneşte cel mai frecvent ca tumoră unică (90% din cazuri). Feocromocitomul familial (10% din cazuri) are o transmitere autosomal dominantă cu penetranţă incompletă şi se întâlneşte singur sau asociat cu alte tumori aparţinând sistemului APUD:

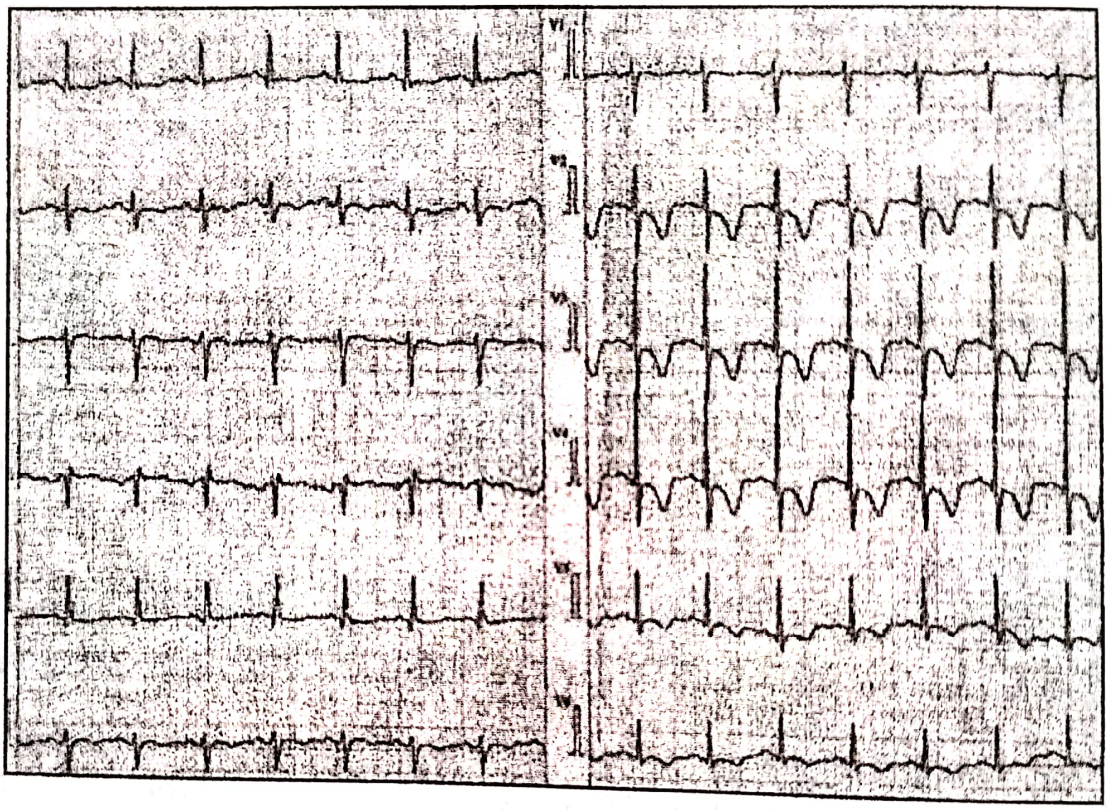


Fig. 11.5. Electrocardiograma pacientei P.E. la 10 zile postoperator.

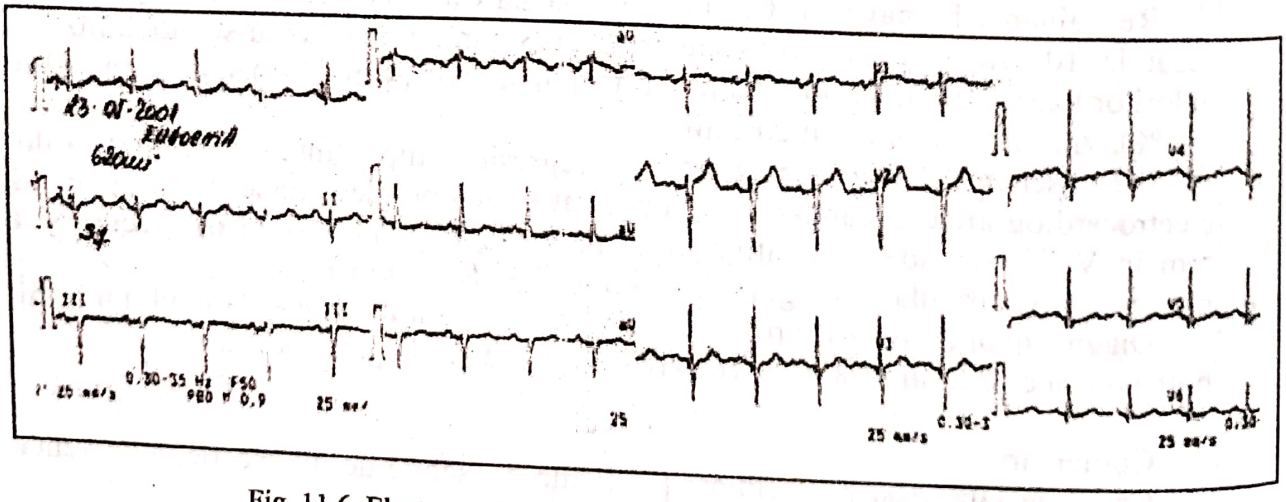


Fig. 11.6. Electrocardiograma pacientei P.E. la 3 luni postoperator.

Scanned with OKEN Scanner

Neoplazia endocrină multiplă tip 2 A (MEN 2 A – sindromul Sipple) asociază:
- feocromocitom (frecvent bilateral);
- carcinom tiroidian medular;
- hiperparatiroidism.

Neoplazia endocrină multiplă tip 2 B (MEN 2 B – sindromul Gorlin) asociază:
- feocromocitom;
- carcinom medular tiroidian;
- neuroame mucoase multiple;
- habitus marfanoid.

Facomatozele sau sindroamele neurocutanate sunt boli cu origine comună neuroectodermală, determinate de o disfuncţionalitate a ţesutului ectodermic embrionar care va forma pielea, sistemul nervos şi urechea. Toate cele 3 elemente sunt atinse în grade diverse în aceste maladii. Facomatozele reunesc:
- neurofibromatoza tip 1(boala von Recklinghausen);
- neurofibromatoza tip 2;
- scleroza tuberoasă de Bourneville;
- sindromul Sturge-Weber-Krabbe (angiomatoza encefalo-trigeminală);
- sindromul von Hippel-Lindau (hemangioblastoza retino-cerebeloasă) se asociază cu: feocromocitom, carcinom renal, chişti pancreatici, chist adenom epididimar.

Asocierea feocromocitomului cu neurofibromatoza von Recklinghausen se întâlneşte într-un procent care variază între 0,1-15 %. Se consideră că 1% din pacienţii cu neurofibromatoză au feocromocitom şi 5% dintre pacienţii cu feocromocitom au neurofibromatoză. De obicei, feocromocitomul e situat în medulosuprarenală, dar poate fi prezent şi în formă nesecretantă (paragangliom).

Boala von Recklinghausen este cea mai frecventă dintre facomatoze (1caz/3000 de naşteri), fiind determinată de o anomalie a cromozomului 17. Transmiterea este de tip autosomal dominant, dar în 50% din cazuri apar mutaţii de novo. Boala se caracterizează prin modificări pigmentare, tumori şi displazii scheletale şi vasculare.

Diagnosticul de neurofibromatoză Recklinghausen se afirmă în prezenţa a cel putin două dintre următoarele *criterii*:

1. Minim şase pete "*café au lait*" cu diametrul > 1.5 cm la adult şi > 0.5 cm la copil. Aceste pete sunt prezente în 99 % din cazuri şi au dimensiuni care variază de la câţiva milimetri la 50 cm.
2. Minim două neurofibroame sau un neurofibrom plexiform. Neurofibroamele cutanate se dezvoltă înainte de pubertate şi sunt pediculate.
3. Pete lentiginoase în regiunea axilară sau inghinală (mici pete brune cu diametrul < 3mm).
4. Un gliom optic (tumoră dezvoltată la nivelul nervului optic, determinând afectarea funcţiei vizuale).

Scanned with OKEN Scanner

5. Minim doi noduli irieni Lisch (patognomonici, apar în 95% din cazuri şi reprezintă aglomerări de melanocite şi celule gliale).

6. Leziuni osoase de tip displazic (displazie sfenoidală sau subţierea corticală a oaselor lungi).

7. Antecedente directe de neurofibromatoză.

Hipertensiunea arterială în cadrul bolii Recklinghausen poate fi generată şi de stenoza de arteră renală sau coarctaţia de aortă secundară displaziei vasculare.

În cazul de faţă diagnosticul de neurofibromatoză a fost afirmat pe baza prezenţei petelor "*café au lait*" şi a neurofibroamelor (confirmate prin examenul anatomopatologic). Mai mult, fiul pacientei prezenta aceleaşi modificări cutanate.

2. Cardiomiopatia adrenergică

Manifestările cardiace apar la 12-30 % din pacienţii cu feocromocitom şi pot fi reprezentate de:

- aritmii;
- angină pectorală, infarct miocardic acut;
- modificări electrocardiografice de tip ischemic, HVS,undă U;
- cardiomiopatie hipertrofică (hipertrofia determinată de hipertensiunea prelungită putând mima CMHO) sau dilatativă.

Nivelele înalte ale catecolaminelor pot induce o serie de modificări miocardice caracterizate prin necroză focală miocardică, cu infiltrat inflamator interstiţial şi perivascular si fibroză. Primul termen utilizat pentru descrierea leziunilor a fost de "miocardită norepinefrinică", ulterior fiind preferat cel de cardiomiopatie catecolamin-indusă.

Mecanismele fiziopatologice prin care catecolaminele induc leziuni miocardice sunt:

- vasospasm pe arterele coronare, determinând ischemie, mai severă în circulaţia capilară;
- creşterea permeabilităţii membranei miocitare pentru Ca^{2+};
- acţiune directă, toxică, a produşilor de oxidare a catecolaminelor (radicali liberi).

Modificările miocardice catecolamin-induse sunt potenţial reversibile după rezecţia feocromocitomului.

Bolnava prezenta în cadrul cardiomiopatiei adrenergice importanată hipertrofie ventriculară stângă de tip concentric şi modificări electrocardiografice de ischemie miocardică, cu regresie importantă la 3 luni de la intervenţia chirurgicală.

3. Asocierea HTA - Diabet zaharat - „mască" a feocromocitomului

Tulburarea glicemică în cadrul feocromocitomului este determinată de creşterea glicogenolizei şi gluconeogenezei hepatice. Debutul simultan al hipertensiunii arteriale şi al tulburării glicemice, precum şi dificultatea controlului metabolic al diabetului zaharat ridică suspiciunea de feocromocitom. Cura

Scanned with OKEN Scanner

chirurgicală a feocromocitomului determină normalizarea valorilor glicemice, fapt întâmplat şi în cazul pacientei prezentate.

4. Pregătirea preoperatorie a bolnavilor cu feocromocitom este foarte importantă, iar experienţa anestezistului şi chirurgului sunt esenţiale pentru succesul intervenţiei, mortalitatea intraoperatorie fiind sub 2-3 %.

Pregatirea preoperatorie începe cu 1-2 săptămâni înainte şi constă într-o combinatie de alfa- şi beta-blocante, pentru controlul tensiunii arteriale şi prevenirea crizelor intraoperator. Tratamentul se începe cu alfa-blocante în doze mici, crescute progresiv, iar după realizarea unei blocade alfa-adrenergice eficiente (după o săptămâna) se asociază beta-blocante, pentru a preveni tahicardia. Hipotensiunea arterială poate fi marcată la inceputul tratamentului, dar dispare odată cu realizarea blocadei adrenergice adecvate. Administrarea beta-blocantelor fără alfa-blocadă adecvată poate precipita criza hipertensivă.

Phenoxybenzamina (Dibenzyline) este un alfa-blocant neselectiv cu durată lungă de acţiune, care produce şi mentine o simpatectomie chimică, fără afectarea sistemului nervos parasimpatic. Este alfa-blocantul preferat în pregătirea preoperatorie. Se administrează în doză de 10mg/zi, cu creşterea progresivă a dozei pînă la 20-40mg/zi.

Phentolamina (Regitine) este un alfa-blocant neselectiv cu acţiune tranzitorie. Este util în controlul creşterilor tensiunii arteriale intraoperator, în doze de 5-15 mg i.v.

Doxazosinul (Cardura) este un $alfa_1$-blocant selectiv. Se utilizează în doză de 1-2mg/zi.

Labetalolul este un beta-blocant neselectiv şi $alfa_1$-blocant selectiv. Este util în controlul tensiunii arteriale preoperator. Poate fi însă asociat cu episoade paroxistice determinate de beta-blocada incompletă.

Postoperator poate surveni hipotensiunea arterială prin efect reversibil al contracţiei volemice. În cazul de faţă pregatirea preoperatorie s-a efectuat cu Labetalol, intervenţia chirurgicală decurgând fără incidente. Postoperator a survenit hipotensiunea arterială, corectată după administrare de adrenalină şi dopamină.

5. Încadrarea eronată a unor forme de hipertensiune arterială secundară ca esenţiale privează bolnavul de vindecarea hipertensiunii. De asemenea, întârzierea diagnosticului poate conduce la instalarea unor modificări ireversibile şi la permanentizarea hipertensiunii arteriale, chiar şi după îndepartarea cauzei. În cazul de faţă, după o evoluţie de 5 ani ca hipertensiune arterială considerată esenţială, cura chirurgicală a feocromocitomului a condus la vindecare completă.

Bibliografie selectivă

1. Braunwald E. Heart Disease, Saunders, 5th Edition, 2000.
2. Liao WB, Liu CF. Cardiovascular manifestation of pheocromocytoma. Am .J Emerg Med 2000; 18: 622-5.
3. Baratella MC, Menti L, Angelini A. An usual case of miocarditis. Intern J Cardiol 1998; 65; 3.

Scanned with OKEN Scanner

4. Sheps SG, Jiang NS. Recent development in the diagnosis and treatment of pheocromocytoma. Mayo Clinic 1990; 65 (1): 88-95.
5. Sweeney AT. Pheocromocytoma. 2002 www.eMedicine.com.
6. Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 2002; 346: 1459-65.
7. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med 1981; 305: 1617-26.
8. Bravo E. Envolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Endocr Rev 1994; 15(3): 356-68.
9. Bravo E, Gifford RW. Current concepts. Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management. N Engl J Med 1987; 311: 1298 – 303.

Scanned with OKEN Scanner

12 HIPERTENSIUNEA ARTERIALA

MASCA A PANARTERITEI NODOASE

Georgeta Datcu, Dan Mihai Datcu, Ileana Antohe, Viviana Aursulesei

Prezentăm două observaţii clinice care, deşi sunt diferite prin modalitatea de debut şi particularităţile evolutive, reprezintă e fapt aspecte ale aceleeaşi afecţiuni, hipertensiunea arterială fiind principala trăsătură comună.

A. Pacientul M.I., de 53 de ani se adresează în martie 2002 unui serviciu de medicină internă din teritoriu pentru tablou clinic dominat de epistaxis anterior şi posterior masiv, repetitiv. Episodul hemoragic este pus în relaţie cu descoperirea valorilor tensionale constant crescute – 240/140 mm Hg. Se iniţiază tratament antihipertensiv în triplă asociere cu captopril 75 mg + amlodipină 10 mg + indapamidă 1,5 mg; concomitent se tentează stoparea epistaxisului prin tamponament repetat şi administrarea de hemostatice. în cursul aceleaşi internări se descoperă valori constant crescute ale glicemiei (190 mg%) care obligă la asocierea tratamentului cu antidiabetice orale (Glipizid 5 mg/zi). Controlul incomplet al manifestărilor decide dirijarea pacientului spre Clinica I Medicală Cardiologică Iaşi.

Reluarea anamnezei la internare (27. 03. 2002) atrage atenţia asupra câtorva aspecte:

- *primul diagnostic de HTA* este pus *în 1998* (cu maxime anamnestice de 190/80 mm Hg) în condiţii similare, şi anume, legat de apariţia unui epistaxis anterior cu caracter autolimitat;
- urmează un interval liber de simptome (până în 2002) în care pacientul neglijează controlul şi tratamentul valorilor tensionale crescute;
- pacientul remarcă *scădere ponderală* (5–6 kg) de dată recentă, *parestezii simetrice la nivelul membrelor inferioare* şi simptome urinare – poliurie, nicturie. Manifestările sunt integrate în acest moment în tabloul clinic al diabetului zaharat.

Examenul fizic la internare completează datele cu următoarele elemente:

- stare generală influenţată;
- *subfebrilitate persistentă* (37,3 – 37,5 °C);

Scanned with OKEN Scanner

- *tegumente şi mucoase palide, epistaxis anterior redus cantitativ (sub tamponament nazal);*
- edem oculo–genian stâng;
- *parestezii la nivelul gambelor,* sistem neuromuscular normoton;
- valori tensionale crescute – 160/90 mm Hg.

Practic, în acest caz se pun două probleme:

- efectuarea bilanţului funcţional şi etiologic al HTA în paralel cu controlul valorilor tensionale;
- stabilirea cauzei şi conduitei terapeutice în faţa epistaxisului important cantitativ şi cu caracter recidivant.

Cele două aspecte au fost rezolvate etapizat, în funcţie de evoluţia clinică a pacientului şi anume:

- 27 – 28. 03. 2002 – se efectuează bilanţul funcţional al HTA:

- ecg – tahicardie sinusală 100/min, axa QRS = 0°, *HAS, HVS*;
- radiografie toracică - I.C.T. =0,50; concomitent sunt furnizate informaţii despre aspectul parenchimului pulmonar, pleurei, mediastinului –care au aspect normal;
- ecocardiograma – *HVS concentrică*, cavităţi şi kinetică normale;
- fund de ochi – Salus – Gunn II;
- funcţie renală afectată - retenţie azotată (uree 80 mg%, creatinină 1,62 mg%), cu electroliţi normali (Na^+ 143 mEq/l, K^+ 4,2 mEq/l), sumar de urină nemodificat – date ce pun în discuţie caracterul funcţional al insuficienţei renale.

Pe de altă parte, prezenţa HVS electric şi ecografic pune problema unei HTA severe, neglijate.

Datele paraclinice, orientate de examenul fizic al pacientului, sunt completate cu:

- hemoleucograma ce obiectivează *anemie normocromă, normocitară, regenerativă* (Hb 7,3 g%, Ht 23,2%, GR 2,5 mil/mm^3, reticulocite 8,6%);
- sindromul biologic de inflamaţie, marcat exprimat prin *VSH 131 mm/h şi fibrinogen 508 mg%,*.

Deşi valorile tensionale nu sunt controlate eficient (160/90 mmHg), apariţia hipotensiunii arteriale ortostatice severe – 80/70 mmHg obligă la ajustarea schemei terapeutice iniţiale; tratamentul se reduce la Enap 5 mg/zi. Concomitent se administrează hemostatice, hidratare parenterală.

-29.03.2002 – pacientul devine febril (39 °C), obnubilat, cu accentuarea palorii tegumentelor şi scăderea marcată a TA - 110/70 mm Hg; sângerarea nazală pare a fi controlată după 72 de ore de tamponanent. Se întrerupe medicaţia antihipertensivă, se continuă hidratarea parenterală. Consultul ORL indică demeşare şi protecţie de antibiotice cu Unasyn 1,5 g x 3/zi. La 10 ore după demeşare, reapare epistaxis masiv anterior şi posterior care impune repetarea tamponamentului şi transfuzie cu sânge izogrup. O nouă hemoleucogramă

Scanned with OKEN Scanner

confirmă accentuarea sindromului anemic – Hb 4,6 g%, Ht 14,6%, GR 1.25 mil/ mm^3, un argument în plus pentru instituirea terapiei de substituţie.

-30. 03. 2002 – starea generală este relativ staţionară, persistă febra (38^0C). în absenţa tratamentului antihipertensiv reapare creşterea valorilor tensionale la 190/100 mmHg. Pentru controlul rapid al TA se instituie NTG în perfuzie 5 – 10 γ/min, asociată cu doze mici de enalapril – 2.5 mg/zi. Evoluţia imediată este marcată de repetarea epistaxisului sub tamponament în ciuda stabilizării TA – 150/90 mm Hg. Se decide o nouă transfuzie cu sânge izogrup şi plasmă proaspătă. Starea clinică se ameliorează:

- curba febrilă este în regres (37.4^0C), dispare edemul facial;
- hemostaza este eficientă, iar bilanţul hematologic remarcă tendinţa la corectarea anemiei – Hb 6.9 g%, Ht 24%;
- TA se menţine la valori de 140 - 160/90 - 100 mmHg, motiv pentru care se creşte doza de enalapril; la 10 mg şi se asociază indapamida 1.5 mg/zi.

În această etapă atrage atenţia:

- *persistenţa VSH crescut* – 132 mm/h, în discordanţă cu evoluţia clinică şi a celorlalţi parametri de laborator;
- *existenţa retenţiei azotate la determinări repetate* – uree 64 mg%, creatinină 1.82 mg%, ceea ce denotă caracterul său fix.

-02. 04. 2002 - ne aflăm la 72 de ore de tamponament nazal, moment care în mod normal presupune demeşare. în acest caz, evoluţia particulară a epistaxisului precum şi starea anatomică locală cu denudarea mucoasei pe o suprafaţă largă (favorizată de manevrele locale de tratament) ridică problema atitudinii teraputice ulterioare. Consultul de specialitate propune ligatura de arteră carotidă externă ca metodă alternativă de hemostază regională. Manevra este executată cu succes la pacient.

-02 - 06. 04. 2002 – urmează o perioadă de redresare evidentă a stării clinice, cu evoluţie spre afebrilitate şi ameliorare progresivă a sindromului anemic (Hb 7.5g%, Ht 23%). Pe de altă parte, creşterea valorilor tensionale la 190/120 mm Hg obligă la dublarea dozei de enalapril (20 mg/zi), cu control relativ al TA.

Fiind vorba de o HTA la primă evaluare, bilanţul funcţional se completează obligatoriu cu *bilanţ etiologic*:

- profilul tensional, respectiv caracterul labil al TA şi tendinţa la hipotensiune arterială ortostatică orientează spre *ipoteza de feocromocitom.* Un argument suplimentar a fost coexistenţa valorilor crescute ale glicemiei (144 mg% în cursul internării) şi a retenţiei azotate, starea subfebrilă, care ar putea fi încadrate în aşa- zisa "formă metabolică". Există desigur şi contraargumente:
- diabetul zaharat este regăsit în antecedentele heredocolaterale ale pacientului;

Scanned with OKEN Scanner

- evoluţia TA poate fi explicată de dificultatea stabilirii unei scheme terapeutice optime în condiţiile sângerării masive, repetitive care favorizează instabilitatea hemodinamică;
- starea febrilă poate fi justificată de cauza locală, deşi evoluţia "septică" a epistaxisului este neobişnuită.

Tranşarea diagnosticului a fost realizată cu ajutorul examenului ecografic care afirmă aspect nemodificat al glandelor suprarenale şi a determinărilor repetate de aVM cu valori normale (4.5 mg; 8 mg/ 24 ore).

pe de altă parte, o HTA severă de tip sistolo – diastolic care deşi cu evoluţie relativ scurtă determină afectare de organe "ţintă" (HVS, insuficienţă renală), impune verificarea *cauzei renovasculare.* Un prim contraargument ar fi dimensiunile normale şi egale ale rinichilor (RS 113 mm, RD 110 mm). Infirmarea cu certitudine a acestei ipoteze necesită arteriografie renală. Explorarea este temporizată până la obţinerea controlului stabil al tensiunii arteriale.

- evoluţia clinică şi în egală măsură a parametrilor de laborator orientează şi spre *ipoteza de vasculită.* Elementele luate în discuţie au fost:
- *HTA* severă cu evoluţie rapidă spre afectarea organelor "ţintă";
- *febra neexplicată*, care reapare pe parcursul internării (37,8^0- 38^{0}C);
- asocierea de manifestări clinice menţionate anterior – *scădere ponderală, parestezii*, poliurie şi nicturie ca expresie a insuficienţei renale;
- *VSH constant >100 mm/h*;
- afectarea funcţiei renale exprimată în acest caz prin *retenţie azotată fixă*;
- *anemie* (persistentă) şi tendinţa la *trombocitoză* (384000/mmc).

Deci, ipoteza de vasculită a fost avansată la un bărbat > 50 de ani, cu HTA severă, însoţită de febră, anemie, VSH mult crescut şi manifestări clinice sistemice. Tipul de vasculită care asociază cel mai frecvent HTA (60%) şi care justifică tabloul prezentat este panarterita nodoasă (PAN).

Secvenţa de diagnostic în PAN s-a bazat pe cele trei etape clasice:

- manifestările clinice;
- anomalii biochimice, hematologice şi imunologice;
- criterii morfopatologice.

Diagnosticul clinic este dificil, pentru că manifestările sunt variate, multisistemice şi frecvent nespecifice la debut. Determinările clinice sugestive ar fi leziunile cutanate, neuropatia periferică şi afectarea renală. în cazul prezentat, parestezile sunt interpretate de consultul neurologic ca expresie a afectării nervoase periferice de tip mononeuritis multiplex, iar HTA consecinţa afectării renale. Febra, deşi un semn nespecific are frecvenţă înaltă în PAN (85%) şi capătă semnificaţie clinică particulară în contextul menţionat.

Explorările paraclinice au vizat datele care exprimă intensitatea procesului inflamator asociat anomaliilor imunologice şi vasculare şi anume:

- VSH 107 – 133 mm/h, fibrinogen 785 mg%;

Scanned with OKEN Scanner

- anemie (Hb 7,5 g%, Ht 23%), ușoară leucocitoză (9320/mmc) și trombocitoză (384000/mmc);
- hipergamaglobulinemie pe seama creșterii IgA-471 mg% și IgM- 359 mg%;
- complexe imune circulante prezente – 100 mg%;
- afectare renală exprimată prin retenție azotată fixă - uree 84 mg%, creatinină 1.82 mg%, fără anomalii ale sedimentului urinar;
- Ag Hbs absent;
- la repetarea examenului fund de ochi - exudate mari, cu aspect vătos - sugestive pentru PAN (fig. 12.1);

Afectarea nervoasă este documentată prin explorarea vitezei de conducere care este scăzută bilateral (valori normale = 50 – 55 m/s):

- sciatic popliteu intern: drept = 36 m/s, stâng = 38 m/s;
- sciatic popliteu extern: drepr = 32 m/s, stâng = 36 m/s.

3. Diagnosticul de certitudine este numai morfologic și presupune:

biopsie - cel mai frecvent efectuată la nivel musculo- cutanat ca și în cazul pacientului prezentat (fig. 12.2).

Examenul histologic are valoare maximă pentru diagnostic dacă îndeplinește două condiții:

- să fie "țintit", din organul afectat (tegument, mușchi, nerv sural, rinichi, testicul);
- să fie efectuat anterior inițierii tratamentului.

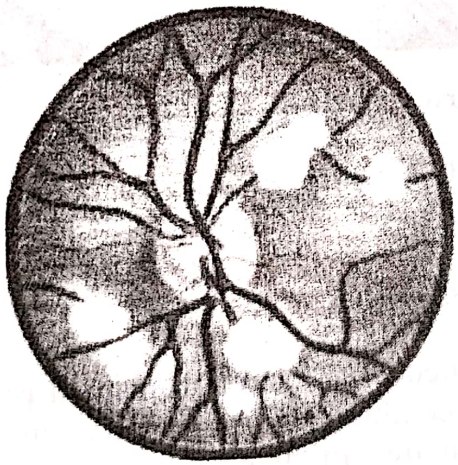


Fig. 12.1. Examen fund de ochi. Exudate mari cu aspect vătos.

Cele două aspecte histologice tipice regăsite și la pacient sunt:

-infiltrat inflamator perivascular cu mononucleare, corespunzător fazei subacute, în faza acută infiltratul este cu PMN.

-necroză fibrinoidă (fig. 12.2, vezi planșa color I).

Scanned with OKEN Scanner

- *arteriografia renală selectivă bilaterală* - care este utilă atât pentru diagnostic cât şi pentru prognostic. Aspectul este înalt sugestiv pentru PAN prin obiectivarea de *microanevrisme* arteriale cu dimensiuni de 1–5 mm, *sacciforme, diseminate, localizate intraparenchimatos,* bilateral (fig. 12.3). Prezenţa leziunilor se asociază cu evoluţia severă a bolii. Aceeaşi semnificaţie o au leziunile localizate la nivelul arterelor mezenterice. Din acest motiv, deşi pacientul nu prezenta acuze digestive, explorarea angiografică a fost completată cu *arteriografie selectivă mezenterică superioară,* care confirmă coexistenţa modificărilor vasculare (fig. 12. 4).

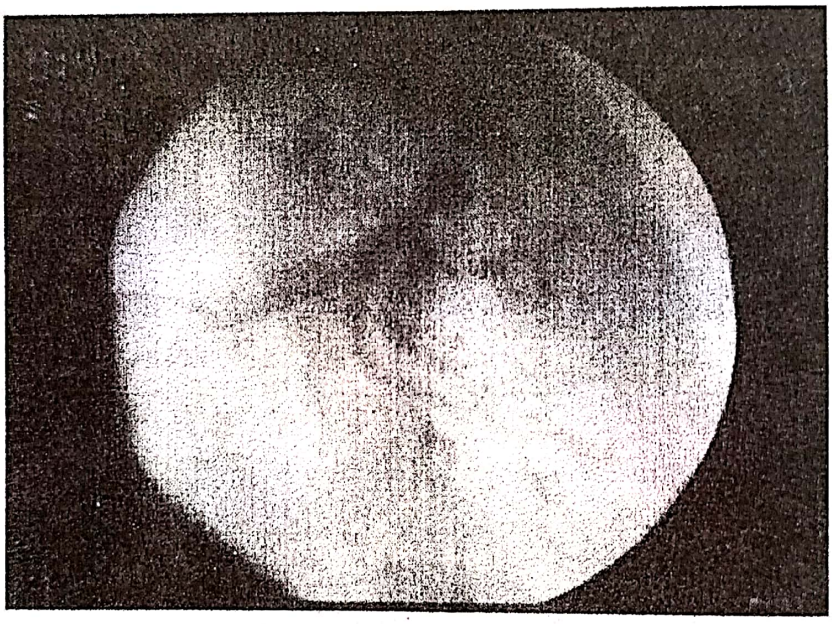


Fig. 12.3. Arteriografie renală stângă selectivă.

Foarte important este faptul că arteriografia permite afirmarea diagnosticului şi după iniţierea tratamentului, leziunile nefiind modificate. Cu alte cuvinte, *arteriografia are valoare de biopsie,* fiind indispensabilă pentru diagnostic în situaţiile cu examen histologic echivoc.

În concluzie, diagnosticul de panarterită nodoasă poate fi susţinut pe baza a şase criterii din cele zece, conform ARA (1990). Reamintim că pentru diagnosticul cert sunt necesare minimum trei criterii, cel morfologic fiind obligatoriu.

Diagnosticul pozitiv final este:

- *PANARTERITĂ NODOASĂ*
- *HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ SECUNDARĂ*
- *INSUFICIENŢĂ RENALĂ CRONICĂ (STADIUL II)*
- *DIABET ZAHARAT NONINSULINODEPENDENT*
- *EPISTAXIS ANTERIOR ŞI POSTERIOR*
- *LIGATURĂ DE ARTERĂ CAROTIDĂ EXTERNĂ.*

Scanned with OKEN Scanner

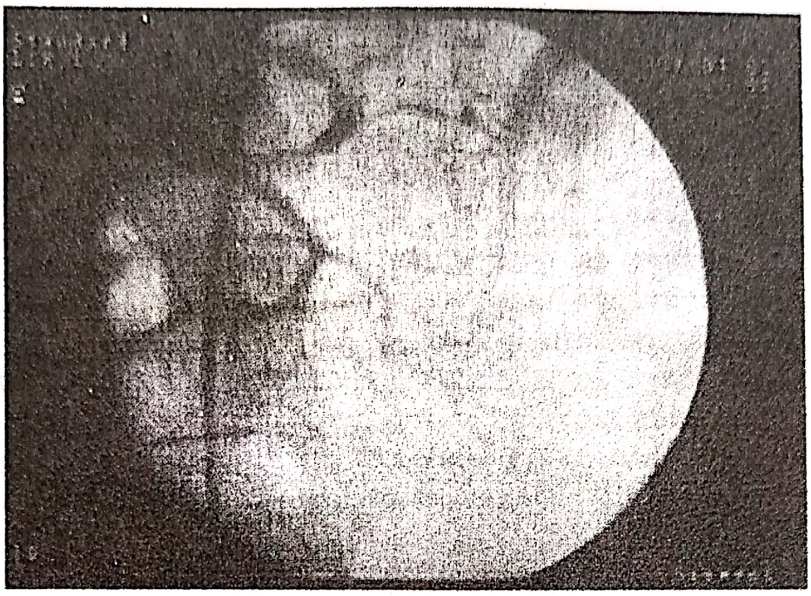


Fig. 12.4. Arteriografie selectivă mezenterică superioară.

Stabilirea diagnosticului impune desigur iniţierea tratamentului, care în PAN cu afectare viscerală multiplă - renală şi neurologică în acest caz, presupune asocierea corticoterapiei cu imunosupresoare. Coexistenţa diabetului zaharat contraindică administrarea corticoterapiei, încât se optează pentru monoterapie cu Ciclofosfamidă 2 mg/ kg/zi. Concomitent se continuă tratamentul antihipertensiv, care necesită triplă asociere - enalapril 20 mg + indapamidă 1,5 mg + Leridip 10 mg/zi, pentru controlul eficient al valorilor tensionale.

Evoluţia pe termen scurt – la 7 zile după introducerea terapiei patogenice este evident influenţată favorabil:

- clinic se menţine afebrilitatea , TA are valori constante de 120/70 mmHg;
- VSH scade la 84 mm/h;
- sindromul anemic se ameliorează - Hb 8,9 g%, Ht 28,3%;
- parametrii funcţiei renale sunt staţionari.

După 2 ani de evoluţie a bolii sub tratament, în ciuda existenţei elementelor de prognostic sever (afectarea renală şi neurologică), putem afirma remisiunea clinică şi biologică , fără apariţia complicaţiilor iatrogene.

Discuţii

Cazul prezintă o serie de particularităţi:

-modalitatea de debut aparent a afecţiunii prin epistaxis masiv, cu caracter recidivant. Acest aspect a ridicat problema unei forme particulare de PAN cunoscută sub denumirea de "PAN microscopică" (Davson, 1948), admisă astăzi ca variantă topografică. Din punct de vedere clinic şi histologic are similitudini cu granulomatoza Wegener. Absenţa Ac ANCA, aspectul normal al radiografiei de sinusuri şi al parenchimului pulmonar, precum şi lipsa argumentelor de ordin

Scanned with OKEN Scanner

biologic, dar mai ales evolutiv în ce privește afectarea renală infirmă această ipoteză;

-coexistența diabetului zaharat care a impus individualizarea tratamentului, respectiv eliminarea din schemă a unei verigi terapeutice importante – corticoterapia; în acest sens, unele statistici afirmă superioritatea asocierii cu imunosupresoarele pe termen lung (supraviețuire de 80% la 5 ani);

sub aspect prognostic, asocierea diabetului zaharat ar putea dicta evoluția pe termen lung prin intervenția angiopatiei și neuropatiei specifice, cu apariția precoce a complicațiilor ischemice de organ;

-alternativa terapeutică aleasă pentru realizarea hemostazei regionale, respectiv ligatura de arteră carotidă externă. Este o metodă eficientă, pe care o recomandăm în situațiile cu evoluție particulară, pentru că este lipsită de consecințe funcționale (circulația este preluată de sistemul carotidian intern prin zona anatomică de anastomoză Kisselbach).

În cazul afirmării diagnosticului de PAN trebuie avute în vedere două aspecte suplimentare:

- *asocierea cu alte colagenoze*, cel mai frecvent fiind citate lupusul eritematos sistemic, polimiozita, poliartrita reumatoidă și boala Horton – fără argumente în cazul prezentat;
- *formele clinice de PAN* care presupun studiul asocierii cu virusurile hepatitice B și C, cu HIV, forma "microscopică" și - foarte important pentru prognostic și tratament – asocierea cu neoplaziile. în cazul prezentat, a fost eliminată ideea de PAN microscopică, Ag Hbs a fost absent, iar explorările imagistice complementare (radiografie pulmonară, Rx gastroduodenală, ecografia abdominală și pelvină) în concordanță cu evoluția clinică pe termen lung a pacientului au infirmat PAN secundară unei neoplazii.

B. *Bolnava D.A.*, de 50 ani, din Județul Vaslui a fost internată în Clinica I Medicală-Cardiologică "C.I. Negoiță" Iași în perioada 23 martie - 6 aprilie 2000 pentru diagnosticul etiologic al unei stări febrile prelungite, însoțite de scădere ponderală (18 kg în decurs de 3 luni), mialgii, acroparestezii și deficit motor în teritoriul distal al membrelor.

Anamneza relevă absența antecedentelor heredo-colaterale semnificative.

Pacienta a prezentat 8 sarcini, soldate cu 6 nașteri naturale și 2 avorturi, fiind la menopauză din 1999 (49 ani).

Anamneza nu decelează nici o afecțiune care să fi necesitat spitalizare până la vârsta de 49 de ani.

Din istoric se pare că afecțiunea prezentă a debutat acut, în decembrie 1999, prin febră (38,5° C), însoțită de transpirații și parestezii la nivelul extremităților. Persistența simptomatologiei a determinat internarea bolnavei în Spitalul Județean Vaslui în februarie 2000, unde se constată scăderea ponderală (5 kg din decembrie 1999) și se descoperă valori crescute ale tensiunii arteriale (190/100 mm Hg). Se

Scanned with OKEN Scanner

suspicionează că hipertiroidia ar fi responsabilă de scăderea ponderală, pacienta fiind internată în Clinica Endocrinologică a Spitalului "Sfântul Spiridon" Iaşi în perioada 1 - 9 martie 2000. În Clinica Endocrinologică Iaşi se demonstrează statusul eutiroidian al pacientei (examen clinic tiroidian normal, T_4 = 12,8 µg %), şi în prezenţa tabloului clinic reprezentat de mialgii şi deficit motor în teritoriul distal al membrelor se formulează diagnosticul de "Polineuropatie motorie", pacienta fiind transferată în Clinica Neurologie I a Spitalului "Sfânta Treime" Iaşi, în perioada 9 – 23 martie 2000.

Bolnava acuza parestezii la nivelul extremităţilor, însoţite de deficit motor în teritoriul distal al membrelor. Examenul obiectiv efectuat în Clinica Neurologică consemna: subfebrilitatea persistentă (37,8° C), hipoestezia pentru sensibilitatea tactilă şi dureroasă distală bilaterală la nivelul membrelor inferioare, cu ROT vii la nivelul membrelor superioare, reflexe ahiliene abolite bilateral şi amiotrofii globale, interesând muşchii mici ai mâinilor (interosoşi, ai eminenţei tenare şi hipotenare). De asemenea, se constatau valorile crescute ale TA (160/80 mm Hg), cu RS = 92/min.

Electromiografia efectuată a dovedit prezenţa unui traseu neurogen, cu o amplitudine a răspunsului motor foarte diminuată (viteza de conducere motorie în nervul sciatic popliteu intern fiind bilateral 32 m/sec).

Examenele hematologice atrăgeau atenţia prin VSH = 55 mm/h, cu anemie Hb = 10,7 g%, Ht = 32% şi GR = 3.400.000/mm^3. Explorarea imunologică decela prezenţa în exces a complexelor imune circulante CIC = 150 µg% (normal: 110 µg%).

Coexistenţa subfebrilităţii, a HTA, polineuropatiei senzitivo-motorii, cu alterarea stării generale, însoţite de sindrom biologic inflamator şi semne de activare imună au ridicat suspiciunea diagnostică de colagenoză, pacienta fiind transferată în Clinica I Medicală-Cardiologică "C.I. Negoiţă" Iaşi pentru stabilirea diagnosticului.

Examenul fizic la internarea în clinică consemna: alterarea stării generale a bolnavei, cu febră (38° C) şi pierdere ponderală (T = 1,65 m; G = 52 kg, cu IMC = 15 kg/m^2). Tegumentele şi mucoasele erau palide, cu livedo reticularis la nivelul membrelor inferioare. Bolnava prezenta fenomen Raynaud exprimat la nivelul degetelor mâinilor, cu modificări cutanate locale: degete efilate, cu tegumente atrofiate, aderente de planurile profunde. Se constata limitarea antalgică a mişcărilor de flexie-extensie la nivelul articulaţiilor mici ale membrelor superioare. Prezenta durere spontană şi la compresiunea maselor musculare gambiere şi atrofii musculare la nivelul muşchilor mici ai mâinilor (interosoşi, ai eminenţelor tenare şi hipotenare).

Examenul aparatului cardiovascular decela tahicardia sinusală 104 bătăi/min, cu valori crescute ale TA (TA clinostatism = 160/100 mm Hg, TA ortostatism = 150/100 mm Hg) şi artere periferice simetric pulsatile.

Exista hepatomegalie (ficat palpabil la 4 cm sub rebordul costal drept), nedureroasă, cu consistenţă elastică şi margine anterioară rotunjită.

Scanned with OKEN Scanner

Reflexele osteotendinoase erau vii şi simetrice la nivelul membrelor superioare, reflexul ahilian fiind absent bilateral.

Ipotezele de diagnostic clinic formulate în contextul datelor de anamneză şi examen fizic prezentate au inclus: *sclerodermia şi poliarterita nodoasă clasică.*

Argumentele în favoarea diagnosticului clinic de *sclerodermie* sunt: sexul feminin, prezenţa sindromului Raynaud, aspectul tegumentelor la nivelul mâinilor şi prezenţa HTA. Argumentele împotriva diagnosticului de sclerodermie sunt reprezetate de: absenţa modificărilor tegumentelor feţei (elasticitatea păstrată, absenţa microstomiei) şi raritatea polineuropatiei senzitivo-motorii în cadrul acestei colagenoze, cu interesare predilectă a nervilor median şi trigemen.

În favoarea diagnosticului clinic de *poliarterită nodoasă clasică* în cazul prezentat pledează: polineuropatia senzitivo-motorie, manifestările musculo-articulare, livedo reticularis şi prezenţa HTA. Argumentele clinice contra acestui diagnostic sunt: sexul feminin şi fenomenul Raynaud, fără a putea infirma însă această ipoteză.

Examenele de laborator efectuate au vizat:

Investigarea sindromului biologic inflamator:

VSH = 100 mm/h

Fibrinogen = 285 mg% Proteină C reactivă = 13 mg%

GA = 8.800/mm^3 cu PN = 76% L = 16% E = 4% M = 4%

Tr = 390.000/mm^3

Proteine totale = 75 g/l cu albumine = 34,3 g/l alfa$_1$-globuline = 3,4 g/l alfa$_2$-globuline = 10,3 g/l beta-globuline = 8,5 g/l şi gama-globuline = 18,5 g/l

Investigarea manifestărilor imunologice definite prin:

Prezenţa excesivă a complexelor imune circulante:

CIC = 180 U/l (N: 110 U/l);

Imunodifuzia modificată:

IgG = 2010 mg% IgA = 390 mg% şi IgM = 290 mg%

Absenţa anticorpilor antinucleari, anitimitocondrial şi antimuşchi neted.

Caracterizarea anemiei - anemie normocromă, normocitară:

Hb = 10,6 g% Ht = 36% GR = 3.900.000/mm^3

VEM = 92μ^3 HEM = 27 pg CHEM = 30% şi IC = 1,1

Investigarea enzimelor de necroză musculară: CK = 26 UI/l

Investigarea afectării hepatice:

R. Gros = 1,3 cc TGO = 50 U/l TGP = 46 U/l

Modificări electroforetice: hiposerinemie, gama-globuline normale

Ecografie abdominală: Hepatomegalie cu structură fin granulară.

VP = 11 mm. Splină – normală.

Investigarea markerilor virali:

Prezenţa Ag HVB

Bilanţul funcţional al HTA:

Fund de ochi: normal

Electrocardiogramă:

Scanned with OKEN Scanner

Tahicardie sinusală = 110/min; Axa QRS = + 90°; morfologie normală
Examen ecocardiografic transtoracic bidimensional: normal.
Radiografie toracică:
ICT = 0.48. Aria cardiacă cu dimensiuni şi configuraţie obişnuită.
Transparenţă pulmonară normală.
Uree = 85 mg% creatinină = 1,14 mg%
Examen sumar de urină: albumină – prezentă; glucoză – absentă.
Sediment: frecvente leucocite, rare epitelii, săruri amorfe.
Proteinurie 24 ore = absentă
Investigarea etiologică a HTA:
Ecografie abdominală:
Rinichi de dimensiuni mici: RS = 95 mm; RD = 84 mm.
Creştere importantă a ecogenităţii parenchimului renal, bilateral.

Examenele complementare efectuate pentru tranşarea diagnosticului pozitiv şi diferenţial între sclerodermie şi poliarterita nodoasă clasică au fost reprezentate de biopsia musculocutanată şi arteriografia renală.

Biopsia musculocutanată prelevată din regiunea deltoidiană a dovedit prezenţa modificărilor cutanate şi musculare sugestive pentru poliarterita nodoasă.

Fragmentul cutanat prezenta un epiderm inegal atrofiat, hiperkeratozic, cu ortokeratoză, la nivelul dermului existând fibre groase de colagen hialinizat, cu păstrarea dispoziţiei reticulare.

Fragmentul muscular prezenta fibre musculare inegale. În interstiţiul muscular a fost surprins un singur vas, cu modificări de necroză fibrinoidă circumferenţială şi infiltrat inflamator mononuclear, modificările vasculare descrise fiind sugestive pentru poliarterita nodoasă. Figura 12.5 (vezi planşa color I) ilustrează modificările microscopice descrise.

Arteriografia renală selectivă bilaterală a fost efectuată pentru documentarea etiologiei HTA secundare şi investigarea interesării arteriolare în cadrul poliarteritei nodoase clasice suspectate. *Arteriografia* a dovedit existenţa unor modificări importante. Astfel, arterele renale în segmentul extrarenal şi sinusul renal prezentau bilateral aspect obişnuit. Ramurile mici ale arterelor renale (arteriolele) erau puţine la număr, cu calibru subţire. Existau numeroase dilataţii microanevrismale sacciforme la nivelul arterelor interlobare, bilateral. *Nefrograma* era reprezentată din zone opace, alternând cu zone transparente (insule de parenchim alterând cu zone de scleroză), aspect ce conferă înfăţişarea de rinichi boselaţi. Prezenţa microanevrismelor sacciforme bilaterale pledează pentru diagnosticul de poliarterită nodoasă clasică.

Imaginile de arteriografie renală selectivă (dreaptă şi stângă) sunt ilustrate în figura 12.6.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul pozitiv final formulat în cazul pacientei prezentate a fost de *"Poliarterită nodoasă"*, fundamentat în prezenţa a 9 din cele 10 criterii consacrate de recomandările Colegiului American de Reumatologie (ARA–1990), pentru afirmarea diagnosticului de panarterită nodoasă fiind necesară prezenţa a minim 3 criterii[20].

Odată stabilit diagnosticul de poliarterită nodoasă s-a iniţiat tratamentul cu prednison 50 mg/zi şi ciclofosfamidă 100 mg/zi p.o. Ca terapie antihipertensivă s-a administrat metoprolol 150 mg/zi şi nifedipină retard 60 mg/zi. Evoluţia curbei febrile şi a valorilor tensionale în cursul internării este ilustrată în figura 12.7.

La 6 zile de la începerea corticoterapiei (6 aprilie 2000), pacienta dezvoltă brusc o durere abdominală intensă, cu sediu periombilical, însoţită în scurt timp de apărare musculară. Radiografia abdominală pe gol efectuată demonstrează apariţia pneumoperitoneului, pacienta fiind transferată de urgenţă în serviciul de chirurgie cu suspiciunea de peritonită acută prin perforaţie digestivă.

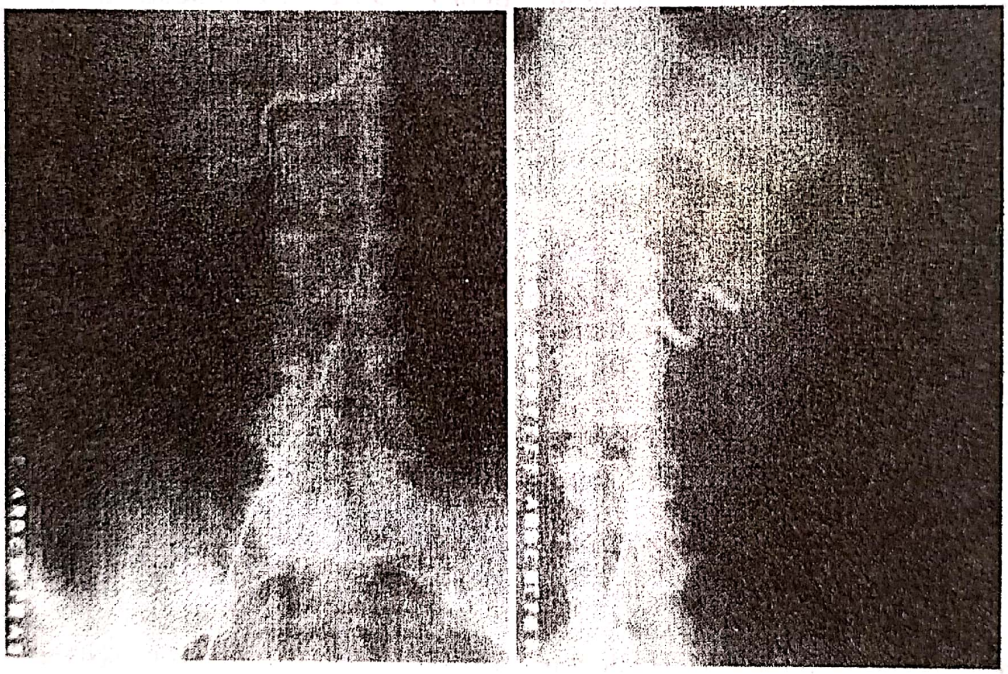


Fig. 12.6. Arteriografia renală selectivă dreaptă şi stângă dovedind prezenţa multiplelor microanevrisme sacciforme bilaterale, la nivelul arterelor interlobare renale.

Intervenţia chirurgicală în urgenţă descoperă o *perforaţie ileală cu peritonită difuză şi ischemie mezenterică*. Se practică sutura perforaţiei ileale, lavaj şi drenaj peritoneal multiplu. Evoluţia postoperatorie a pacientei a fost favorabilă şi necomplicată, bolnava fiind retransferată în Clinica I Medicală-Cardiologică "C.I. Negoiţă" în data de 18 aprilie 2000.

Reevaluarea postoperatorie a pacientei (18 aprilie–12 mai 2000) sub tratamentul menţionat a relevat (fig. 12.7): dispariţia febrei, normalizarea valorilor

Scanned with OKEN Scanner

TA (130-140/70-80 mm Hg), dispariţia acroparesteziilor şi ncta diminuare a deficitului motor al membrelor inferioare, cu reluarea mersului normal.

Datele de laborator au demonstrat: dispariţia sindromului biologic inflamator (VSH = 6 mm/h, alfa$_2$-globuline = 8,1 g/l, GA = 6.600/mm^3), normalizarea probelor funcţionale hepatice (TGO = 15 U/l, TGP = 26 U/l), corecţia anemiei (Hb = 11,8 g% cu GR = 4.000.000/mm^3), funcţie renală normală (uree = 48 mg%, creatinină = 1,3 mg%, proteinurie absentă/24 ore) şi lipsa efectelor secundare medicamentoase (glicemie = 87 mg%, hemoleucogramă şi sumar de urină normale).

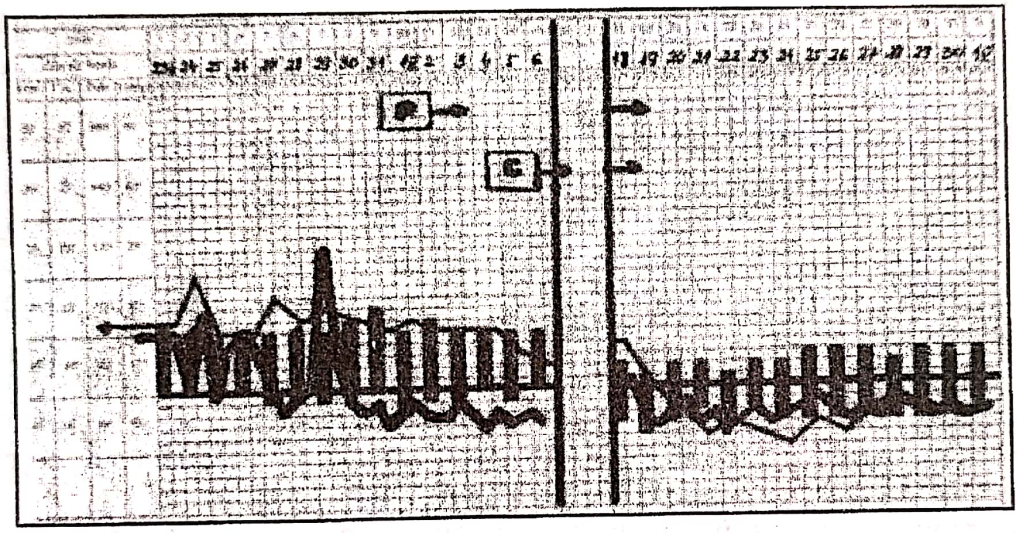


Fig. 12.7. Evoluţia febrei şi valorilor TA sub tratament cu prednison (P) şi ciclofosfamidă (C).

Pacienta a fost externată în data de 12 mai 2000 cu diagnosticul de poliarterită nodoasă. I s-a recomandat regim alimentar hiposodat, hipoglucidic, tratament continuu cu prednison (cu scădere lentă a dozei cu 5 mg la 2 săptămâni, până la doza minimă de întreţinere de 20 mg/zi) şi ciclofosfamidă 100 mg/zi p.o., minim un an (cu supravegherea atentă a hemoleucogramei şi examenului sumar de urină în ambulator), iar ca tratament antihipertensiv metoprolol 150 mg/zi şi nifedipină retard 60 mg/zi.

La 2 ani de la afirmarea diagnosticului pacienta se află în remisiune clinică şi biologică a bolii, sub corticoterapie de întreţinere (prednison 20 mg p.o. la 2 zile) şi tratament antihipertensiv.

În legătură cu cazul prezentat se pot face următoarele *comentarii teoretice*:

Poliarterita nodoasă (sinonime: panarterita/ periarterita/ panagiita nodoasă) clasică a fost descrisă în 1866 de Kussmaul şi Maier.

Cunoştinţele asupra poliarteritei nodoasei reflectă în bună măsură însuşi progresul ştiinţei medicale, trecând din etapa clinică şi morfologică clasică la datele din epoca modernă. Noile explorări imunologice şi imunohistochimice,

Scanned with OKEN Scanner

determinările biochimice complexe, explozia informaticii, dezvoltarea exponenţială a tehnicilor imagistice şi promisiunea apropiatei descifrări a genomului uman susţin provocările conceptuale din sfera vasculitelor sistemice.

Vasculitele sistemice sunt definite de prezenţa primară a inflamaţiei şi necrozei la nivelul peretelui vascular, manifestările sistemice diverse ale bolii fiind consecinţa procesului inflamator angiitic. Definiţia delimitează clar grupul vasculitelor sistemice de afectările vasculitice secundare, care pot surveni în contextul patogenic al altor boli (endocardită infecţioasă, septicemii etc).

Încadrarea poliarteritei nodoase ca proces vascultic[17] a început în 1952 , odată cu clasificarea vasculitelor propusă de Zeek (în funcţie de mărimea vaselor interesate de procesul inflamator, soldat cu necroza fibrinoidă), fiind mai bine precizată odată cu abordarea diferenţiată a vasculitelor, pe baza mecanismele patogenice implicate (clasificarea Fauci - 1981).

Multitudinea datelor acumulate în scurt timp în domeniul vasculitelor sistemice a făcut aceste clasificări inoperante pentru clinician. În 1990 Colegiul American de Reumatologie (ACR) a propus criterii practice aplicabile de încadrare şi diagnostic a vasculitelor sistemice. Abordarea consensuală rezultată este cunoscută sub denumirea de *Clasificarea Chapel Hill* (1991 - Chapel Hill Conference Consensus).

În această clasificare[17] regăsim *poliarterita nodoasă clasică* în rândul vasculitelor sistemice afectând vasele de calibru mediu, definită prin necroza fibrinoidă inflamatorie a vaselor de calibru mijlociu sau arteriolele, fără interesare renală de tip glomerulonefrită, fără interesarea arterelor pulmonare sau bronşice şi fără afectare vasculitică a arteriolelor, capilarelor sau venulelor.

O entitate distinctă în cadrul clasificării Chapell Hill este reprezentată de *poliarterita microscopică*, inclusă în rândul vasculitelor sistemice afectând vasele mici. Ea este definită ca o vasculită necrozantă, fără depozite imune sau pauciimună, interesând vasele de calibru mic (capilare, venule sau arteriole). În cadrul poliarteritei microscopice este posibilă coexistenţa vasculitei necrozante a arterelor de calibru mediu şi mic, este frecventă asocierea glomerulonefritei şi interesarea capilarelor pulmonare în procesul vasculitic.

Progresele imunologice[17] au condus la încadrarea patogenică diferită a celor două varietăţi de poliarterită nodoasă. *Poliarterita nodoasă clasică* este considerată în prezent ca o *vasculită sistemică prin complexe imune*, ades asociată cu prezenţa virusului hepatitic B (30 % cazuri[5,6,17]). *Poliarterita microscopică* este inclusă în grupul *angiitelor mediate de anticorpi*, în *subgrupul vasculitelor ANCA pozitive*[5,13,17] în patogenia cărora fenomenele autoimune par să deţină locul princeps. Testele ELISA au dovedit la pacienţii cu poliarterita microscopică prezenţa anticorpilor anticitoplasmă neutrofil, anticorpii antimieloperoxidază MPO-ANCA având cea mai mare specificitate diagnostică (80%).

Anticorpii p-ANCA lipsesc în cazul pacienţilor cu poliarterită nodoasă clasică, oferind un bun *criteriu suplimentar de diagnostic diferenţial* al celor două tipuri distincte de poliarterită[5,17].

Scanned with OKEN Scanner

Poliarterita nodoasă clasică (PAN) survine de 2 ori mai frecvent la bărbaţi decât la femei, interesând predilect decadele 5-7 de viaţă. Frecvenţa anuală a bolii este estimată la 4-9 cazuri/1.000.000 persoane în populaţia generală, respectiv 70 cazuri/ 1.000.000 bolnavii infectaţi cu virus hepatitic B. Statisticile franceze atribuie 36% din cazurile de PAN infecţiei cu virus hepatitic B, notând în ultimul deceniu, odată cu introducerea vaccinării antihepatitice, o reducere a acestei asocieri la 7% din cazuri[1,3,14].

Cauza PAN rămâne necunoscută la majoritatea pacienţilor. Virusurile par să joace un rol patogenic important, în special virusul hepatitic B şi virusul HIV[2].

PAN este o vasculită necrozantă panmurală a arterelor de calibru mediu şi mic, uneori şi a venulelor, ce poate interesa, în grade variabile, orice organ sau ţesut.

Inflamaţia arterială este rezultatul acţiunii complexelor imune circulante, a căror prezenţă sistemică este deseori evidenţiată, dar a căror evidenţiere la nivelul ţesuturilor interesate de boală este excepţională[5,6,7].

Disfuncţia endotelială difuză survine independent de procesul inflamator vascultic local[13], sugerând implicarea unor mecanisme sistemice, în al căror determinism par să intervină ca factori de iniţiere şi întreţinere moleculele de adeziune solubile circulante: sICAM-1, sVCAM-1, selectinele E, P şi L[13].

Extinderea şi severitatea procesului vasculitic sunt determinantele simptomatologiei şi severităţii bolii. Leziunile vasculitice din PAN interesează rinichiul în 70 - 80% din cazuri, tractul gastrointestinal, nervii periferici şi pielea în 50% din cazuri, muşchii scheletici şi teritoriul mezenteric în 30% din cazuri şi doar în 10% din cazuri sistemul nervos central. Interesarea ochiului este rară[8,9]. În PAN clasică pulmonul şi cordul[11] sunt respectate.

Recunoaşterea bolii poate fi deosebit de dificilă, datorită spectrului larg al interesărilor viscerale, cu o gamă variată de manifestări simptomatice, de gravitate diferită. Majoritatea simptomelor se datorează ischemiei viscerale produse prin ocluzia arterială, ruptura microanevrismelor fiind o explicaţie mai rară a durerii locale.

Artralgiile survin în 50% din cazuri, la fel ca neuropatiile periferice (mononeuritis multiplex), simptomatice din stadiile precoce ale bolii. În 75% din cazuri interesarea renală se exprimă prin HTA, proteinurie sau dureri lombare intense, datore infarctelor renale multiple. Cea mai frecventă manifestare a interesării gastrointestinale o reprezintă durerea abdominală, determinată de leziunile ocluzive arteriale (ischemie cronică sau infarct), ori de ruptura unor anevrisme viscerale (hepatice, mezenterice, renale). Leziunile cutanate includ purpura vasculară, ulceraţii ischemice sau infecţii, iar afectarea musculară se traduce prin mialgii şi claudicaţie la nivelul extremităţilor. Fenomenul Raynaud este rar întâlnit[10,12].

Necesitatea diagnosticului precoce este susţinută de instituirea rapidă a terapiei adecvate, pentru prevenirea complicaţiilor viscerale severe. Diagnosticul este desori întârziat de polimorfismul clinic al bolii. PAN trebuie suspectată la pacienţii

Scanned with OKEN Scanner

cu febră persistentă, scădere ponderală şi interesări visverale multiple, simptomatice.

În 1990 ACR a adoptat criteriile de diagnostic ale PAN propuse de Lightfoot[20], redate în tabelul 12.1., a căror valabilitate este păstrată şi în prezent.

Tabelul 12.1. Criteriile de diagnostic al PAN (ARA, 1990).

	Criteriul ACR
1.	Scădere ponderală > 4 kg de la debutul bolii.
2.	Livedo reticularis la nivelul trunchiului şi/sau extremităţilor.
3.	Durere şi sensibilitate testiculară, independentă de traumatisme, infecţii sau alte cauze decelabile.
4.	Mialgii difuze (exceptând centurile), astenie musculară sau sensibilitatea maselor musculare la nivelul membrelor inferioare.
5.	Mono/polineuropatia senzitivo-motorie.
6.	TA diastolică > 90 mm Hg.
7.	Azotemie: uree > 40 mg% sau creatinină > 1,5 mg% neimputabile deshidratării sau unei uropatii obstructive.
8.	AgHBs sau Ac anti-HBs în ser.
9.	Anevrisme sau ocluzii ale arterelor viscerale la angiografie neimputabile aterosclerozei, displaziei fibromusculare sau altor boli vasculare neinflamatorii.
10.	Necroză fibrinoidă şi infiltrat granulocitar (eventual asociat cu mononucleare) în peretele arterelor mijlocii şi mici.

Algoritmul diagnostic sugerat de Lightfoot[20] pentru diagnosticul PAN este redat în figura 12.8.

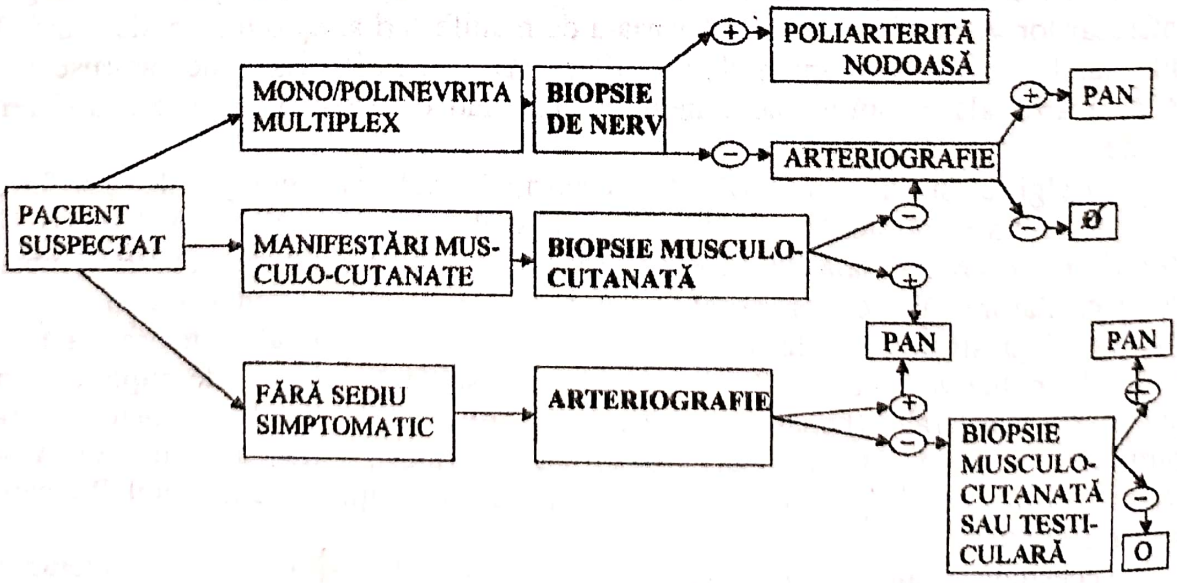


Fig. 12.8. Algoritmul diagnostic în PAN.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţia clinică a bolii poate varia între câteva luni şi un an, recăderile survenind la 10% din pacienţii trataţi, la un interval mediu de 33 luni (1, 16). PAN realizează forme clinice cu gravitate variabilă, de la forme uşoare la forme fulminante, la care, în absenţa tratamentului, supravieţuirea la 5 ani este sub 15 %. Pentru pacienţii trataţi prin corticoterapie, cu sau fără imunosupresie şi plasmafereză, supravieţuirea la 5 ani atinge 80 % (1, 4, 16).

Tabelul 12.2. Scorul vasculitic (DEI) după clasificarea ELK extinsă.

Organul afectat	Scorul ELK	Procedura diagnostică standard
ORL/tract respirator superior	2	Examen ORL, RMN craniană, sinusoscopia.
Pulmon	2	Radiografie toracică, CT toracică, bronhoscopie, lavaj bronhoalveolar.
Ochi	2	Examen oftalmologic, RMN craniană.
Rinichi	2	Examen de urină, creatinina serică, ecografia abdominală.
Cord	2	ECG, radiografie toracică, ecocardiografie, scintigramă miocardică, coronarografie.
Tract gastrointestinal	2	Ecografie abdominală, endoscopie, angiografie mezenterică, laparatomie.
Tegumente	2	Biopsia leziunii cutanate.
Sistem nervos periferic	2	Examen neurologic, determinarea conducerii nervoase, electromiografie, biopsia nervului periferic.
SNC	2	Examen neurologic, puncţie lombară, RMN craniană.
Afectare articulară	2	Radiografii, examen ecografic, CT osoasă, CK serică, electromiogramă, RMN musculară, biopsie musculară.
Simptome constituţionale	1	Termometrizare, IMC.
Scor maxim DEI	21	

Începând cu 1989 au fost propuse numeroase sisteme de scoruri semicantitative pentru aprecierea activităţii şi extinderii vasculitelor sistemice. Cele mai utilizate criterii de severitate sunt clasificarea ELK extinsă (bazată pe interesarea sferei ORL, a pulmonului şi rinichiului – 17) şi scorul Birmingham al activităţii vasculitice (17), utilizate în special de cercetătorii germani şi anglosaxoni. Tabelul 2 redă scorul vasculitic după clasificarea ELK extinsă.

Scorul vasculitic ELK poate fi utilizat şi în cazul PAN clasice, formele sever de vasculită sistemică fiind considerate cele cu scor DEI > 7.

Grupul francez de studiu al vasculitelor recomandă în cazul evaluării severităţii PAN clasice şi al vasculitelor necrozante din grupul PAN utilizarea în scop prognostic a scorului celor 5 factori (FFS – 1), redat în tabelul 12.3.

Dintre cei 5 factori identificaţi de Guillevin şi Co, proteinuria şi afectarea tractului gastrointestinal s-au corelat statistic semnificativ cu mortalitatea la 5 ani de evoluţie a PAN. Supravieţuirea la 5 ani de la diagnosticul PAN s-a corelat invers cu severitatea bolii, ilustrată prin valoarea FFS[1]. Astfel, în cazul PAN cu

Scanned with OKEN Scanner

FFS = 0 mortalitatea la 5 ani de la diagnostic a fost=12 %, pentru FFS = 1 mortalitatea a fost de 25 %. Pentru pacienţii cu FFS > 2 mortalitatea la 5 ani de la diagnosticul bolii a crescut la > 46 % cazuri[1,16].

Tabel 12.3. Scorul celor 5 factori (FFS) pentru evaluarea severităţii PAN.

Criteriu	Scor
Proteinurie > 1 g/24 ore	1
Creatinină > 1,58 mg%	1
Afectarea tractului gastrointestinal	1
Cardiomiopatie	1
Afectarea SNC	1
Scor maxim	5

Cazul prezentat se înscrie în cadrul formelor severe de PAN, având un scor prognostic FFS = 2 şi un scor DEI ELK = 7.

Conduita terapeutică actuală în PAN clasică este dictată de severitatea bolii (evaluată prin scorul FFS), prezenţa infecţiei cu virus hepatitic B, vârstă şi comorbidităţile existente, riscul de recurenţă (estimat ca minim în absenţa anticorpilor c-ANCA[16]). Corticoterapia se recomandă în toate formele clinice de PAN, iar asocierea imunosupresiei cu ciclofosfamidă, deşi nu ameliorează supravieţuirea la 5 ani, permite controlul formelor severe de boală[16]. Pentru formele severe de boală (FFS > 2) se recomandă administrarea pulsterapiei cu metilprednisolon, în asociere cu ciclofosfamida, fără a se dovedi beneficii suplimentare în cazul imunosupresiei parenterale faţă de regimurile orale[3,4,8,16]. Durata corticoterapiei şi imunosupresiei este stabilită empiric, dar consensual la un an din momentul diagnosticului[16]. Formele severe de PAN beneficiază de plasmafereză[16].

O situaţie terapeutică particulară este impusă de prezenţa infecţiei cu virus hepatitic B. Sevenţa terapeutică propusă include administrarea iniţială a corticoterapiei parenterale pentru controlul complicaţiilor vasculitice viscerale potenţial letale în primele săptămâni de evoluţie a bolii, urmată de sistarea bruscă a corticoterapiei, pentru a permite clearence-ul imunologic al hepatocitelor infectate HVB şi a favoriza seroconversia. Utilizarea în acest scop a terapiei antivirale cu Vidarabină, Lamivudină şi Interferon-alfa2b[14,16] în combinaţie cu plasmafereza realizează seroconversia în peste 56% din cazuri, cu creşterea supravieţuirii la 10 ani la 83 % cazuri[16].

Terapiile complementare includ intervenţiile chirurgicale impuse de apariţia complicaţiilor viscerale (perforaţii, hemoragii, infarcte intestinale – exdistente şi în cazul pacientei prezentate), intervenţia chirurgicală în urgenţă fiind un factor suplimentar de prognostic defavorabil. Un element terapeutic important îl constituie respectarea dozei optime a corticoterapiei şi imunosupresiei, pe toată durata complicaţiei chirurgicale, recomandându-se pulsterapia parenterală pentru ambele droguri[16]. Tratamentul antihipertensiv în cazul PAN nu are particularităţi, fiind recomandaţi pentru iniţiere inhibitorii ACE şi beta-blocantele. Supravegherea

Scanned with OKEN Scanner

funcţiei renale se impune şi după stabilizarea bolii, deoarece declinul funcţional, datorat vindecării cicatriceale, poate dura câteva luni. Recuperarea neuropatiilor periferice simptomatice este posibilă, după câteva luni de la iniţierea terapiei.

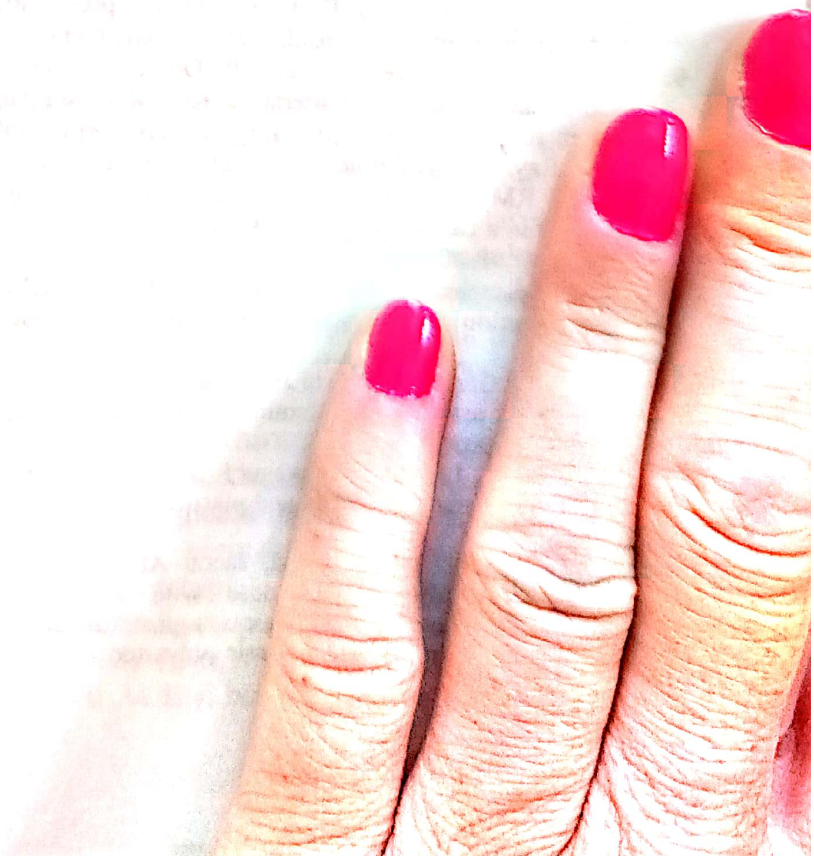
Supravegherea clinică şi de laborator a recurenţelor este necesară, fiind recomandată trimestrial, în primii 2 ani şi ulterior annual, riscul recidivelor fiind minim la pacienţii fără anticorpi c-ANCA.

Bibliografie

1. Guillevin L, Lhothe F, Gayraud M et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. Medicine (Baltimore), 1996; 75 (1): 17-28.
2. Stanson W, Friese JL, Johnson CM et al. Polyarteritis nodosa: Spectrum of angiographic findings. Radiographics 2001; 21: 151-9.
3. Guillevin L, Cohen P, Mahr A et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. Arthritis Rheum 2003: 49 (1): 93-100.
4. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison od steroids and oral pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. Br J Rheumatol 1997; 36 (12): 1290-7.
5. Guillevin L, Lhothe F, Amouroux J et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis Nodosa Group. Br J Rheumatol 1996; 35: 958-64.
6. Dasgupta B, Almond M K, Tanqueray A. Polyarteritis nodosa and the antiphospholipid syndrome. Br J Rheumatol 1997; 36: 1210-2.
7. Coll-Vinent B, Grau JM, Lopez-Soto A et al. Circulating soluble adhesion molecules in patients with classical polyarteritis nodosa. Br J Rheumatol 1997; 36: 1178-83.
8. Akova YA, Jabbur NS, Foster CS. Ocular presentation of polyarteritis nodosa. Clinical course and management with steroids and cytotoxic therapy. Ophtalmology 1993; 100: 1775-81.
9. Schmidt D, Lagreze W, Vaith P. Ophthalmoscopic findings in 3 patients with polyarteritis nodosa and review of the literature. Klin Monatsbl Augenheilkd 2001; 218: 44-50.
10. Trueb RM, Hurlimann AF, Burg G. Periarteritis nodosa cutanea. 20 years follow-up with leg pain, Raynaud syndrome and nail changes. Hautartz 1995; 46: 568-72.
11. Rajani RM, Dalvi BV, D'Silva SA et al. Acute myocardial infarction with normal coronary arteries in a case of polyarteritis nodosa: possible role of coronary artery spasm. Postgrad Med J 1991; 67: 78-80.
12. Andreu-Sanchez JL, Martin-Santos JM, Isasi-Zaragoza C et al. Raynaud's phenomenon as initial manifestation of cutaneous polyarteritis nodosa. Annals of the Rheumatic Diseases 1991; 50: 48-50.
13. Filer AD, Gardner-Medwin JM, Thambyrajah J et al. Diffuse endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. Annals of the Rheumatic Diseases 2003; 62: 162-7.
14. Guillevin L, Lhothe F, Sauvaget F et al. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. Annals of the Rheumatic Diseases 1994; 53: 334-7.
15. Machachlan D, Battegay M, Jacob AL, Tyndall A. Successeful treatment of hepatitis B-associated polyarteritis nodosa with a combination of lamivudine and conventional immunosuppressive therapy; a case report. Rheumatology 2003; 39: 106-8.
16. Guillevin L. Treatment of classic polyarteritis nodosa in 1999. Nephrol. Dial. Transplant 1999; 14: 2077-9.

Scanned with OKEN Scanner

17. Gross WL, Trabandt A, Reinhold-Keller E. Diagnosis and evaluation of vasculitis. Rheumatology 2000; 39: 245-52.
18. Wigley M. Raynaud's phenomenon. N Engl J Med 2002; 13: 1001-8.
19. Perlemuter G, Guillevin L, Legman P et al. Cryptogenetic multifocal ulcerous stenosing enteritis: an atypical type of vascultis or a disease mimicking vasculitis. Gut 2001; 48: 333-8.
20. Lightfoot Jr RW, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990: criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum 1990; 33: 1088-93.



Scanned with OKEN Scanner

13 HIPERALDOSTERONISM PRIMAR

HIPERTENSIUNE ARTERIALA SECUNDARA DIABET ZAHARAT TIP 2

Georgeta Datcu, Anca – Liliana Negrescu

În Clinica I Medicală "C. I. Negoiță" a Spitalului "Sfântul Spiridon" Iași se internează în perioada 3-14.12.2001 bolnava A.A. de 55 de ani, din județul Iași, comuna Țigănași, de profesie agricultoare.

Motivele internării au constat din: cefalee occipitală diurnă, dispnee la eforturi medii, parestezii la nivelul extremităților distale a membrelor superioare și inferioare și valori tensionale de 210/90 mm Hg.

Istoricul bolii ne indică debutul aparent al hipertensiunii arteriale la 47 de ani, pentru care primește tratament cu Nifedipină 30mg/zi, fără ca ulterior valorile tensionale să fie controlate de aceasta medicație. În anul 1999 la vârsta de 53 de ani se internează in Clinica I Medicală Cardiologică cu valori tensionale crescute 210/90 mmHg, dar fără simptome specifice pentru a orienta către un diagnostic etiologic anume. Nu sunt semne de afectare a organelor țintă, tabloul biochimic este normal (creatinina, electroliți, RA), cu excepția descoperirii unui diabet zaharat tip2 asimptomatic, ce a necesitat pentru echilibrare regim alimentar și medicație antidiabetică orală (biguanide). Cu toate acestea intrigă caracterul rezistent al hipertensiunii arteriale, pentru controlul eficient al valorilor tensionale fiind necesară asocierea a trei medicamente antihipertensive: IECA (enalapril 20mg/zi), indapamidă 2.5 mg/zi și nifedipină retard 4 mg/zi, medicație abandonată la scurt timp dupa externare și limitată ulterior doar la 30mg nifedipină zilnic.

Din antecedentele heredo-colaterale reținem o soră de 48 de ani cu HTA și diabet zaharat tip 1, iar din antecedentele personale fiziologice menționăm menopauza instalată la 54 de ani și fără tratament hormonal de substituție.

Condiții de viată si muncă: este nefumătoare și nu consumă alcool sau cafea.

Examenul clinic relevă o bolnavă normoponderală (înalțime 1,63m, greutate 62kg, IMC 23kg/m^2), cu relații normale la nivelul tuturor aparatelor și sistemelor, cu excepția aparatului cardio-vascular: zgomot II întărit în focarul aortei, dar fără sufluri supraadăugate. $TA_{clinostatism}$ 210/90 mm Hg, $TA_{ortostatism}$ 200/90 mm Hg.

In acest moment aveam criterii atât pentru HTA esențială: vârsta bolnavei, antecedentele heredo-colaterale, asocierea cu diabetul zaharat, dar și pentru HTA secundară: parasteziile la nivelul membrelor superioare și inferioare, cât și rezistența la tripla asociere medicamentoasă. Bilanțul funcțional al HTA relevă

Scanned with OKEN Scanner

hipertrofie ventriculară stângă electrocardiografic (ISL 45 mm) şi ecocardiografic (SIV 13 mm), ICT=0.50, FO: stadiul II (artere înguste sinuoase, prezenţa Sallus-Gun II) şi funcţie renală normală (uree 35 mg%, creatinină 0.82 mg%).

În plus, electrocardiograma pune în evidenţă un aspect particular: unda U pozitivă în derivaţiile precordiale cu amplitudine de 4 mm şi durată 0,20 secunde; semn de hipokalemie.

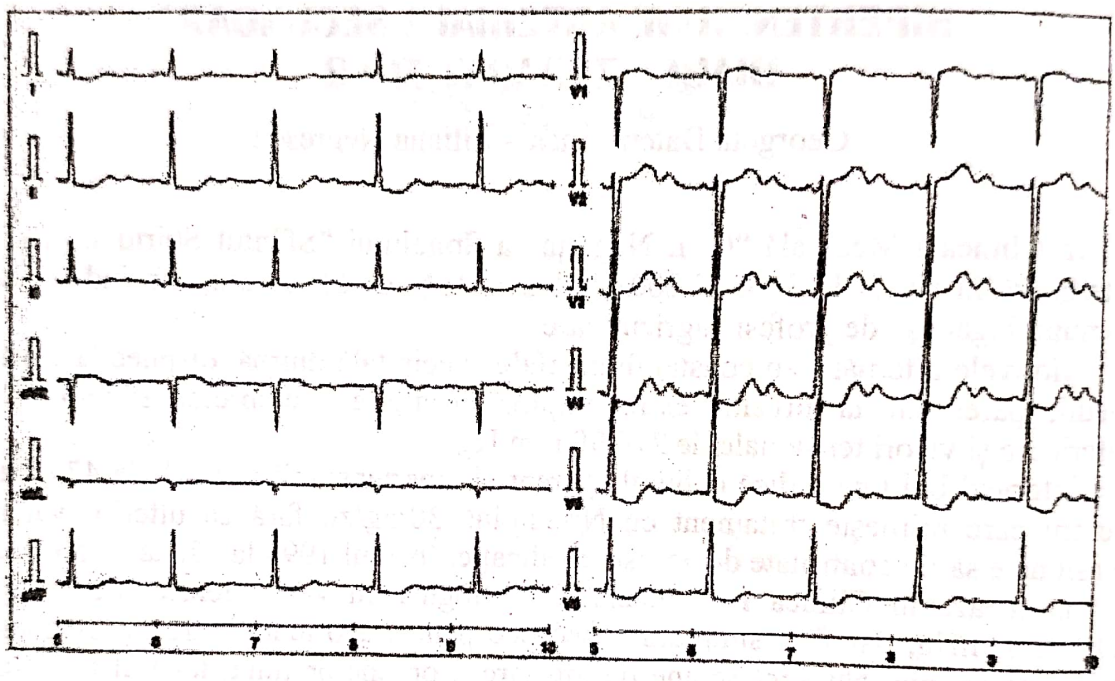


Fig. 13.1. Electrocardiograma – unda U amplă - semn de hipokaliemie.

Ionograma serică probează hipokaliemia, valorile potasiului fiind la dozări repetate sub 3 mEq (2,1; 2,2; 2,3) şi alcaloza metabolică (RA=36 mEq; 34 mEq).

Ne aflăm în faţa unei hipertensiuni arteriale sistolice, fără edeme, cu hipokaliemie şi alcaloză metabolică, precum şi valori crescute ale glicemiei fără glicozurie şi corpi cetonici.

Diagnostic de etapă: hipertensiune arterială hipokaliemică. Prin excluderea altor cauze de hipokaliemie (deshidratare, abuz de diuretice, diaree, abuz de laxative) au rămas in discuţie hipertensiunea arteriala prin: aldosteronism primar (adenom Conn)sau eventual hipertensiunea arterială reno-vasculară. Importanţa hipokaliemiei (sub 3 mEq/l), tipul de hipertensiune arterială predominent sistolic, lipsa modificărilor ortostatice semnificative, absenţa suflurilor abdominale au făcut sa opinăm în special asupra primei ipoteze de diagnostic.

Deoarece dozarea activitatii reninei plasmatice şi a aldosteronului nu au fost abordabile din motive tehnice, am recurs direct la metodele imagistice: ecografia, computertomografia şi rezonanţa magnetică nucleară a glandelor suprarenale. Concluziile lor demonstrează prezenţa unei tumori bine delimitate cu diametrul de

Scanned with OKEN Scanner

2cm situată în suprarenala dreaptă. Se exclude astfel hiperplazia bilaterală idiopatică a glandei suprarenale.

Tabel 13.1. Aspecte imagistice comparative ale tumorii de suprarenală.

Ecografie abdominală	Computer tomografie	RMN
-RD=118mm, p=14mm; -RS=129mm, p=17mm; -Glanda SR stânga: normală; -Glanda SR dreaptă: nodul=17mm, omogen, hipo-ecogen, bine delimitat.	Formațiune rotundă cu diametru 2 cm, omogenă, bine delimitată, hipodensă spon-tan, pe topografia glandei SR drepte; post contrast aceasta își creşte semnificativ densitatea, relativ omogen. Concluzii: formațiune glanda SR dreaptă cu aspect benign (Obs. adenom)	Tumoră de 10mm diametru localizată în aria glandei SR drepte, încapsulată, hiper-vasculară, sugerând un aspect adenomatos. Concluzii: tumoră benignă (adenom?) de glandă SR dreaptă.

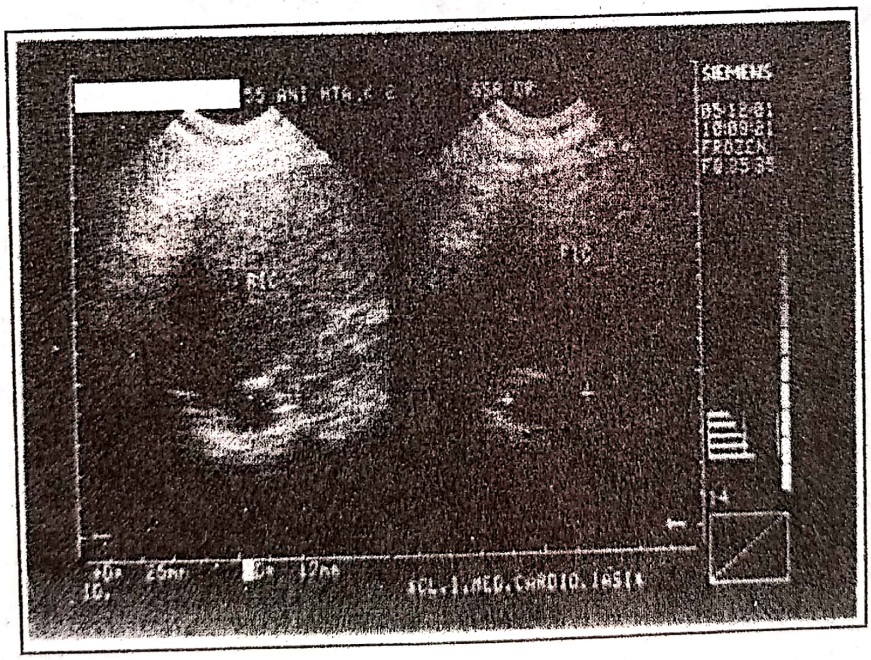


Fig. 13.2. Ecografie abdominală. Nodul de 17 mm în suprarenala dreaptă.

În acest moment diagnosticul final este: HTA secundară prin adenom Conn şi diabet zaharat tip 2, aparent fără legătură cu tensiunea arterială.

După o scurtă perioadă de tratament cu spironolactonă 100 mg/zi asociat cu un blocant al canalelor de calciu (felodipină 20 mg/zi) si care au normalizat valorile kaliemiei (4.9 mEq/l) si au redus parţial valorile tensionale (până la 150/90 mm Hg) se practică intervenţia chirurgicală de ablaţie a tumorii (suprarenalectomie dreapta). Examenul anatomopatologic aduce certitudinea diagnosticului: formaţiune tumorală cu diametrul de 2 cm, greutate de 6 g, omogenă, galben –

Scanned with OKEN Scanner

portocaliu pe secţiune, iar microscopic prezenţa de celule mari si clare de tip spongios, bogate in lipide, dispuse in cordoane, amintind zona glomerulară a suprarenalei, adenom Conn.

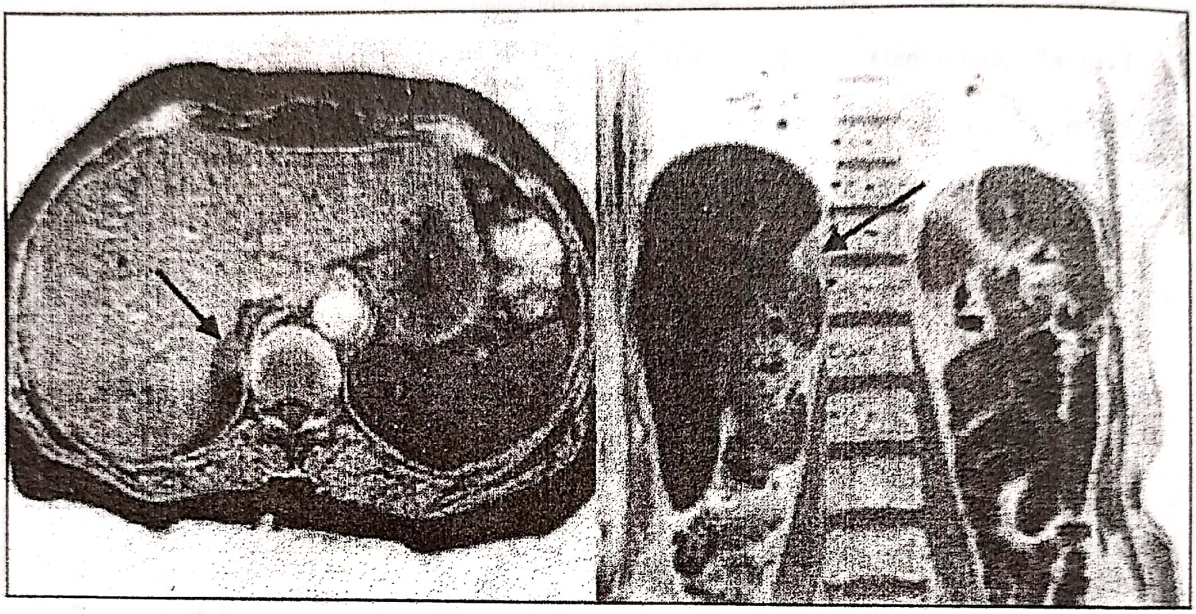


Fig. 13.3.. Computer-tomografie. Formaţiune de 2 cm situată în aria suprarenalei drepte.

Deşi îndepărtarea adenomului de suprarenală a dus la corecţia anomaliilor biochimice (valorile K^+ seric şi RA revenite la normal, şi la disparitia manifestărilor clinice, valorile tensionale, fără tratament, au continuat să se menţină la valori ridicate (170/90 mm Hg) după 6 şi 12 luni de la intervenţia chirurgicală. Acest fapt a impus administrarea pe termen lung a 20 mg de fenodipină pentru controlul valorilor tensionale.

Particularităţile cazului

1. De ce la prima internare in clinică, cu 2 ani in urmă, nu existau modificări electrolitice sugestive (K^+ seric şi RA normale) şi cu atât mai puţin nu existau manifestări clinice caracteristice?

2. Asocierea diabetului zaharat tip 2, echilibrat numai prin regim alimentar, considerat a fi independent de afecţiunea de bază (probabil în contextul factorului genetic).

3. Hipertensiunea arterială restantă la un an de la ablaţia tumorii. O posibilă explicaţie ar fi vechimea hipertensiunii arteriale în momentul diagnosticului etiologic (8 ani), timp în care in lipsa unui control terapeutic, evoluţia ar fi antrenat un grad de nefroangioscleroză cu permanentizarea valorilor tensionale crescute. La acest fapt ar contribui probabil în oarecare masură şi diabetul zaharat al cărui vechime ar fi de minimum 4 – 5 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Considerăm utilă prezentarea unor noţiuni de ordin teoretic referitoare la hiperaldosteronismul primar în special sub aspectul algoritmului de diagnostic cât şi al posibilităţilor terapeutice.

Hiperaldosteronismul primar este sindromul rezultând din secreţia crescută şi autonomă de aldosteron aproape întotdeauna din corticosuprarenală, mai adesea printr-un adenom solitar, uneori prin hiperplazie bilaterală şi rar prin variante ale acestora (Abdelhamid, 1996). Hiperaldosteronismul primar a fost descris pentru prima dată de către Conn în 1954, la numai doi ani de la descoperirea aldosteronului, plecând de la un caz de hipertensiune pe care l-a rezolvat chirurgical.

Incidenţa. Hiperaldosteronismul primar este o cauză rară şi curabilă de hipertensiune arterială. Incidenţa sa în populaţia hipertensivă fiind de 1 – 2% cu predominanţă la grupele de vârstă 30 – 50 de ani (72%).

Morfopatologie. În 90% din cazuri este un adenom mic, sferic sau ovalar bine încapsulat al corticalei suprarenalei (aldosteronom). În 10% din cazuri sunt adenoame multiple. Diametrul este în medie de 3 cm, variază între 0,4–1,5 cm şi ajunge rar la 6 cm. Greutatea este de 6 g, uneori rar 30 g şi foarte rar 79 g.

Adenoamele sunt omogene, galbene ca untul sau roşu–portocaliu , lucioase pe secţiune.

Microscopic adenomul apare sub formă de cordoane de celule mari şi clare de tip spongios, cu conţinut bogat de lipide, cu pleiomorfism nuclear, cu activitate mitotică redusă. Ferris descrie patru tipuri de celule: celule tip zona glomerulată, tip zona reticulată, şi celule hibride mici şi mari. Rar poate apare carcinom adrenocortical, cu diagnostic anatomo–patologic dificil faţă de adenom. Are dimensiuni mari şi poate cântări 1000 g.

Hipertensiunea mineralocorticoidă este legată de sodiu şi apă. Se individualizează două stadii:

Precoce: expansiunea volumelor lichidiene şi creşterea consecutivă a debitului cardiac.

Tardiv: debitul cardiac revine la normal cu toate că volumul lichidului extracelular rămâne crescut. Progresiv se asociază o creştere a rezistenţei vasculare periferice. Astfel vedem că hipertensiunea arterială este de tip preponderent volum dependentă şi auxiliar vasoconstrictoare. Hipervolemia pune in repaus sistemul renină–angiotensină–aldosteron, element care se traduce prin reducerea / suprimarea activităţii reninei plasmatice (ARP).

La nivelul tubului distal renal, schimburile cationice constau în reabsorbţia mărită de sodiu contra ioni de potasiu şi ioni de hidrogen, de unde rezultă o alcaloza hipokaliemică şi hipernatremie.

Tablou clinic. Este vorba de clinica unei hipertensiuni hipokaliemice. Hipertensiunea arterială este benignă, caracteristic evidenţiată de atingerea redusă a inimii (40%) şi a fundului de ochi obişnuit stadiul I–II.

Scanned with OKEN Scanner

Când boala evoluează de prea mult timp se poate ajunge la insuficienţă cardiacă sau la insuficienţă renală. Cefalea este obişnuită şi este în legatură cu alcaloza metabolică.

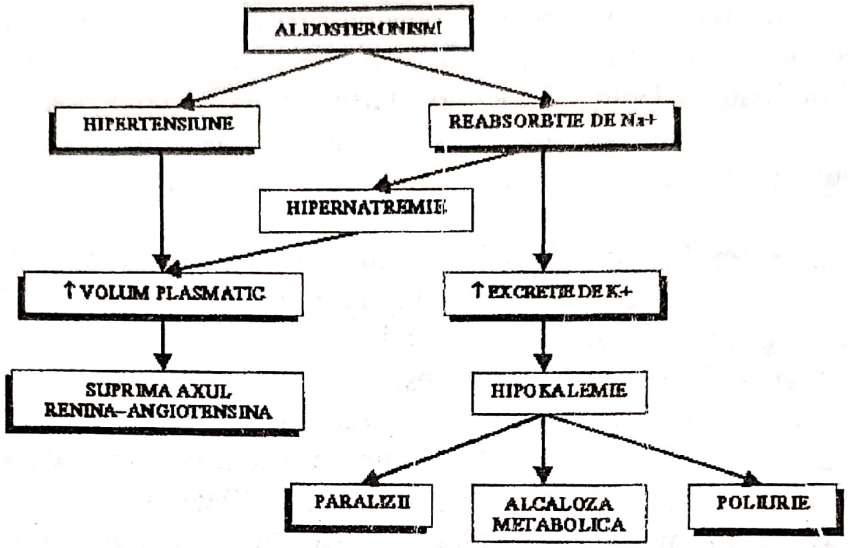


Fig. 13.6. Modificări fiziopatologice în hiperaldosteronism.

Hipokaliemia are două tipuri de manifestări:

1. Tulburări musculare care îmbracă diferite aspecte:

- slăbiciune musculară, predominent matinală cu sediu la membrele inferioare, uneori permanentă, alteori intermitentă, accentuându-se la efort fizic.
- parestezii la extremităţi şi uneori la faţă.
- paralizii – pareze periodice cu durată variabilă ce determină o impotenţă funcţională de diferite grade. Parezele sunt flasce cu abolirea reflexelor osteotendinoase.

Apariţia acestor simptome sau agravarea lor sub tratament cu salidiuretice este sugestivă pentru hipertensiunea hipokaliemică.

2. Tulburări cardiace:

- aritmii cardiace atriale sau ventriculare şi modificări electrocardiografice.

Alte semne şi simptome:

- poliuria, în special nocturnă (nicturia).
- manevra Trousseau pozitivă, semn Chvostek prezent.
- lipsa edemelor este un semn negativ apreciat de majoritatea autorilor drept caracteristic.

Scanned with OKEN Scanner

Explorari paraclinice

În sânge:

Hipokaliemia este aproape întotdeauna sub 3 mEq/l, în cazuri extreme coboară sub 2 mEq/l, constituind constanta biologică utilizată ca test screening.

Dozarea potasiului seric impune mai multe precauţii:

- bolnavul să fie în regim normosalin;
- suprimarea salidiureticelor cu cel puţin două săptămâni înainte;
- recoltarea sângelui să se facă fără garou pe anticoagulant;
- determinările să fie repetitive (la una, două săptămâni) cunoscut fiind că hipokaliemia poate fi permanentă sau intermitentă.

Există sindrom Conn normokaliemic, este foarte rar şi după unii autori ar reprezenta o perioadă precoce în evoluţia bolii.

Hipernatremia este rară, deci de importanţă secundară pentru diagnostic.

Alcaloza hipocloremică cu creşterea rezervei alcaline peste 26 mEq/l şi a pH sanguin peste 7,45 completează triada metabolică clasică din hiperaldosteronismul primar.

- Alte modificari sanguine minore: scăderea magneziului seric; scăderea hematocritului; tulburări ale probei hiperglicemiei provocate la 50% din cazuri.

În urină:

- hiperkaliureza peste 30 mEq pe zi; natriureza normală sau scazută; inversarea raportului sodiu/potasiu urinar; densitate urinară joasă; alcalinitatea urinii; eliminari urinare întotdeauna normale de 17CS si 17OH cetosteroizi.

Test auxiliar de orientare este testul cu spironolactonă al lui Melby. Dacă după 4–6 săptămâni de administrare zilnică a 400 mg spironolactonă atât tensiunea arterială cât şi nivelul potasiului seric revin la normal, datele sunt considerate ca un argument solid în favoarea hiperaldosteronismul primar.

Dozari biologice speciale:

Dozările radio-imunologice atât ale reninei cât şi ale aldosteronului au facilitat diagnosticul hiperaldosteronismului primar.

Precauţii pentru corectitudinea rezultatelor:

- dieta normo-sodată (7g sare pe zi);
- dozare la ora 8 dimineaţa;
- diureticele şi antihipertensivele să fie oprite cu o săptămână înainte, iar spironolactona cu trei săptămâni;
- dozări succesive;
- la femei dozările să se efectueze în prima jumătate a ciclului menstrual.

Rezultatele dozărilor sunt următoarele:

- ARP este mult scăzuta sau chiar nulă — sub 1–2 ng/ml/h şi nu este stimulabilă nici prin ortostatism nici prin administrare de furosemid.
- Aldosteronemia şi aldosteronuria prezintă valori crescute.

Scanned with OKEN Scanner

- Trebuie demonstrată autonomia secreţiei (prin perfuzie de 2 l ser clorurat 9%).
- Dozarea 17 cetosteroizilor şi a17 hidroxi–cetosteroizilor este normală.

Tehnici specifice pentru localizarea adenomului:

Flebografia de suprarenală: este o metodă invazivă, care necesită o mare tehnicitate şi nu este lipsită de complicaţii. Imaginea tipică constă într-o zonă avasculară ce desenează un aspect arciform, prin împingerea la periferie a micilor vene intraglandulare.

Dozarea aldosteronului în sangele venos suprarenalian este considerată de unii autori metodă diagnostică dacă îndeplineşte unul sau ambele criterii:

- valoarea mai mică a aldosteronului (1000pg/ml) pledează pentru un aldosteronom contro–lateral.
- valoarea mare a aldosteronului (>40000 pg/ml) pledează pentru un aldosteronom ipso–lateral.

Scintigrafia suprarenaliană foloseşte I-colesterol, adenomul fixând mai intens substanţa radioactivă decât restul parenchimului. Este o metodă recomandată de Conn în 1972.

Ecografia abdominală poate descoperi un adenom suprarenalian dacă diametrul tumorii depăşeşte 2 cm.

Tomografia computerizată reprezintă actualmente metoda de elecţie pentru diagnosticul unui adenom Conn. Computer tomograful descoperă adenoame de 1–2 cm , în aproximativ 80% din cazuri.

Rezonanţa magnetică nucleară identifică, ca şi tomografia computerizată, adenoame cu dimensiuni între 1 şi 3 cm iar în cazurile echivoce sau cu anormalităţi minime datele trebuie corelate cu dozările hormonale.

Diagnosticul pozitiv al hiperaldosteronismului primar

Coroborând o hipertensiune arterială fără edeme cu triada biochimică (hipokaliemie, hipernatremie şi alcaloză metabolică), cu ARP scazută / nulă şi nestimulabilă precum şi cu o producţie mărită şi autonomă de aldosteron obţinem diagnosticul pozitiv de hiperaldosteronism primar. Pentru o orientare corectă a diagnosticului in vederea eliminării unor investigaţii inutile şi adesea costisitoare, considerăm util reproducerea unui algoritm de diagnostic raţional ce ne conduce la finalizarea unui diagnostic corect.

Diagnostic diferenţial. Este de fapt dignosticul diferenţial al hipertensiunii hipokaliemice.

Cauze suprarenale:

- Exces de dezoxicorticosteron, deficienţe enzimatice (11 şi 17 hidroxilaza).
- Hipercortisolism – Cushing adrenal.

Cauze renale:

- Hipertensiunea reno–vasculară;

Scanned with OKEN Scanner

- Hipertensiunea malignă;
- Pielonefrita cu pierdere de potasiu;
- Tumori secretante de renină;
- Sindromul Liddle.

Cauze exogene: medicamentoase – carbenoxolon, *succus liquiritiae.*

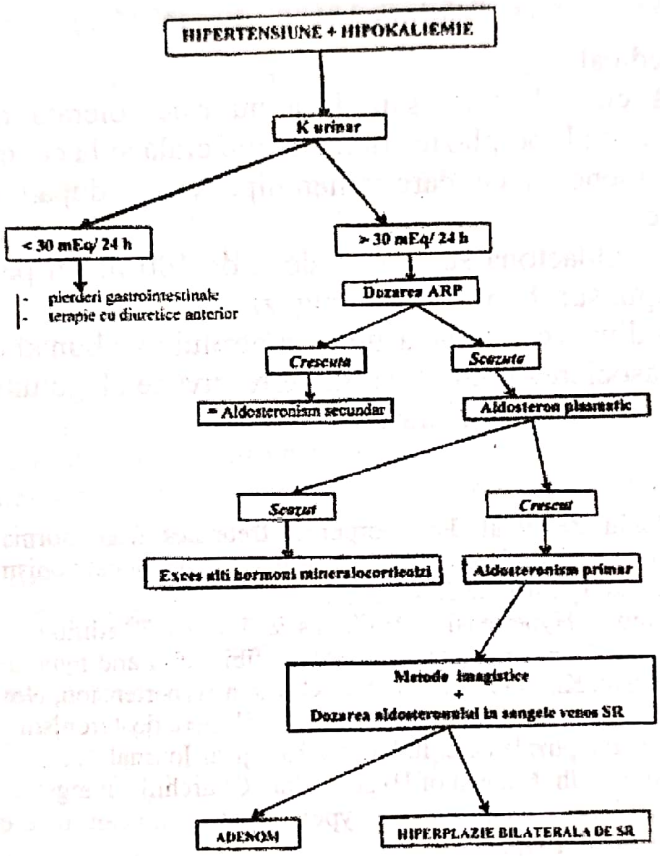


Fig. 13.7. Algoritm de diagnostic în hiperaldosteronism.

Terapia

1. Tratament chirurgical

Tratamentul chirurgical este tratamentul ales pentru adenomul de corticosuprarenală iar tratamentul medical pentru hiperplazia bilaterală a corticosuparenalei. Înaintea intervenţiei chirurgicale se practică un tratament de 3 până la 5 săptămâni cu spironolactonă pentru stăpânirea valorilor tensionale şi pentru normalizarea perturbărilor hidro–electrolitice. Tehnica chirurgicală utilizată actualmente este adrenalectomia laparoscopică (Duh, 1996).

Complicaţii postoperatorii

În postoperator pacienţii pot dezvolta hipoaldosteronism chiar dacă au luat aldactonă preoperator. Deficienţa de aldosteron nu este severă sau prelungită şi

poate fi depăşită cu aport de clorură de sodiu, fără adaos de glucocorticoizi exogeni sau mineralocorticoizi.

Hipetensiunea poate persista pentru puţin timp (luni de zile). Există puţini pacienţi care rămân hipertensivi ani de zile postoperator.

Rămân hipertensivi mai ales cei care au mai mult de 45 de ani, care au hipertensiune de mai mult de 5 ani şi cei care nu au răspuns la spironolactonă (Celen, 1996).

2. Tratament medical

Terapia cronică cu aldactonă sau dacă nu este tolerată cu amiloride este indicaţia de ales la cei cu hiperplazie adrenală bilaterală şi la cei cu adenom care nu pot fi operaţi, de asemenea la cei care rămân hipertensivi după operaţie şi la cei cu diagnostice echivoce.

Administrarea de aldactonă se face in doză de 100 mg/zi pâna la 200 mg /zi, dar se pot obtine răspunsuri bune şi cu 50 mg /zi.

Asocierea cu un diuretic tiazidic asigură controlul mai bun al tensiunii arteriale. Dacă este necesară asocierea unui alt antihipertensiv, se alege un blocant de calciu sau un inhibitor de enzimă de conversie.

Bibliografie

1. Inglis GC, Ploniu PF et al. Polymorphic differences from normal in the aldosterone synthase gene (CYP11B2) in patients with primary hyperaldosteronism and adrenal tumour. Clinical Endocrinological June 2001.
2. Kaplan MN. Clinical Hypertension. Williams & Wilkins, 7th edition.
3. Lip G, Magdi YH, Obeid E, Beevers G. Atrial fibillation and hypertension due to primary hyperaldosteronism, Knoll GmbH, Cardio: Cases in Hypertension, November 1999.
4. Mallamaci F, Tripepi G, Caridi G. Hyperaldosteronism and simultaneous pheocromocytoma: a puzzle care. Italian Nefrological Journal 2002.
5. Mancia G, Chalmers Jh. Manual of Hypetension. Churchill Livingstone 2002.
6. Massien S et al. Hypertension: Pimary hyperaldosteronism can ruled out using biochemical tests. Presse Medicale 1995.
7. Onzan J. et al. Spinorolactone in the treatement of patients with refractary hypertension. Am J Hypertension 2002.
8. Sawka A, Young WF. Primary aldosteronism: factors associated with normalisation of blood pressure after surgery. Annals of Internal Medicine 2001; 135.
9. Shetty S, Knau S. Adrenocortical adenoma, a rare cause of hypertension. Bombay Hospital Journal Case Reports, 2000.
10. Shono T, Sabai H, Takemara K. Analyses of numerical chromosomal aberrations in adrenal cortical neoplasms by fluorescence in situ hybridisation. Journal Urological October 2002.
11. Weatherall DJ, Ledingham JG, Warrele D A. Tratat de Medicină, Endocrinologie, 1999.
12. Wen TS, Robert MD, Lim C. Laparoscopic vs open adrenalectomy for the treatement of primary hyperaldosteronism. Archives of surgery 1999; 134.
13. Widiminskiy Jr.J., Sindelka G, Haas T. Impaired insulin action in primary hyperaldosteronism. Physiological Research 2000.
14. Widiminskiy JrJ, Strauch B, Sindelka G. Can primary hyperaldosteronism be considered as a specific form of diabetes mellitus ? Physiological Research, 2001.
15. Zanchetti A, Hansson L, Rodicio J, Iulius S. Clinical Medicine Series, Hypertension, McGraw-Hill, 2001.

Scanned with OKEN Scanner

14 COARCTATIE DE AORTA ABDOMINALA

HIPERTENSIUNE ARTERIALA SECUNDARA

Mihai Dan Datcu, Maria Stoenescu

Bolnavul I.P. de 36 ani se internează în aprilie 1996 pentru dispnee de efort, cefalee occipitală, ameţeli. Bolnavul are serioase antecedente familiale de patologie psihiatrică (un frate oligofren, alt frate şi o soră cu tulburări de comportament). Este lăcătuş la o întreprindere din Iasi, nefumător şi fără consum declarat de alcool.

Se consultă prima dată la un medic în decembrie 1995 după o evoluţie din august 1995 a unor simptome cum ar fi: cefalee occipitală şi dureri toracice anterioare. La acest prim contact medical află de o TA 160/100 mm Hg şi se recomandă o medicaţie constând din nifedipină 30 mg/zi.

În timp dispneea se accentuează, apare la eforturi din ce în ce mai mici, se adaugă o astenie fizică marcată, astfel că în martie 1996, la un nou consult medical TA înregistrată a fost 220/100 mm Hg. Internat la acea dată într-un alt serviciu este transferat în clinica noastră pentru bilanţul etiologic al hipertensiunii arteriale, suspiciunea clinică fiind o hipertensiune arterială renovasculară pe baza unui suflu audibil bine în zona dintre apendicele xifoid şi ombilic.

Examenul fizic la internare arată un bolnav de 170 cm înălţime şi 72 kg cu următoarele semne la evaluarea aparatului cardiovascular:

- TA clinostatism 160/100 mm Hg;
- TA ortostatism 155/100 mm Hg (practic nemodificată);
- suflu protomezosistolic apexian cu iradiere parasternală stângă;
- suflu sistolic (stenotic ?) în zona xifo-ombilicală;
- puls uşor diminuat, simetric la arterele femurale;
- artere periferice pulsatile.

Sigur că vârsta tânără şi absenţa antecedentelor familiale de hipertensiune arterială fac necesare investigaţii suplimentare pentru a aprecia starea "organelor ţintă"(creier, cord şi rinichi) şi cercetarea unei etiologii (reno-vasculare) argumente fiind datele examenului fizic.

Bilanţul funcţional a cuprins:

- examenul arterelor cerebrale prin examenul fundului de ochi, care a arătat o angiopatie retiniană hipertensivă stadiul II după clasificarea Keith-Wagener-Barker

Scanned with OKEN Scanner

- examenul cordului a fost efectuat prin metodele clasice (electrocardiograma, ecocardiografia şi radiografia toracică); acestea au adus informaţii normale (electrocardiograma fără modificări patologice care să fie sugestive pentru HVS, radiografie toracică normală cu ICT = 0.38, iar examinarea ecocardiografică a obiectivat un SIV şi un PLVS de 12 mm, cavităţi de dimensiuni normale, valva aortică, mitrală, pulmonară şi tricuspidă normale, aorta la inel 25 mm, aorta după inel 39 mm, de asemeni în limite normale, kinetică nemodificată)
- examenul rinichiului s-a rezumat iniţial la analizele uzuale: uree 38 mg%, creatinina serică 1,15 mg%, examen sumar de urină normal, fără proteinurie sau hematurie, clearance de creatinină 90 ml/min, deci informaţii normale.

Îndreptându-ne atenţia către bilanţul etiologic ne sprijinim pe trei informaţii:

- suflul sistolic intens (stenotic) abdominal în regiunea xifo-ombilicală, semn care la un hipertensiv tânăr poate sugera existenţa unei stenoze de arteră renală cu hipertensiune arterială secundară;
- la o UIV (standard !) efectuată într-un alt serviciu se sugerează existenţa unei eliminări întârziate a substanţei de contrast la nivelul rinichiului stâng (cu aproximativ 10 minute !)
- prezenţa suflului toracic şi abdominal înalt, împreună cu diminuarea evidentă a pulsului la arterele femurale la un pacient hipertensiv ne-au făcut să gândim şi la o coarctaţie de aortă (toracică sau abdominală); am efectuat o oscilometrie a membrelor superioare comparativ cu cea a membrelor inferioare şi diferenţa a fost evidentă, sugerându-ne că un diagnostic de coarctaţie de aortă nu poate fi eliminat fără angiografie.

Ne concentrăm deci atenţia asupra rinichilor începând investigaţiile cu o ecografie renală şi a organelor retroperitoneale în acelaşi timp care arată:

- rinichiul drept are dimensiuni 113/55,7 mm;
- rinichiul stâng are dimensiuni 113/60,5 mm;
- parenchimul are structură omogenă la ambii rinichi;
- suprarenalele au aspect omogen şI dimensiuni normale (SR stângă 23/ 25 mm, SR dreaptă 23/ 22 mm).

În urma acestor investigaţii preliminare diagnosticul nostru clinic a fost:
Hipertensiune arterială secundară renovasculară prin stenoză de arteră renală

Cu acest diagnostic am trecut la explorarea angiografică a aortei abdominale şi a arterelor renale. Am introdus, după metoda Seldinger o sondă dreaptă tip Multipurpose 6F în aorta abdominală deasupra emergenţei arterelor renale (teoretic deasupra vertebrei L_2) şi dat fiind aspectul injecţiei test am efectuat două injectări (30 ml Omnipaque la o injectare în 3 secunde):

- prima injectare în aortă deasupra emergenţei arterelor renale
- a doua injectare în aortă la nivelul emergenţei arterelor renale.

Scanned with OKEN Scanner

Analizând filmele celor două injectări (fig. 14.1) putem face următoarele afirmații:

- este vorba de o coarctație abdominală strânsă, tubulară cu dezvoltare importantă a circulației colaterale arteriale de tip arcada lui Riolan;
- rinichiul drept are artera renală cu originea sub nivelul coarctației;
- artera renală stângă pleacă din aortă suprastenotic;
- cei doi rinichi au parenchimograma de intensitate egală, iar dimensiunile lor sunt egale și normale.

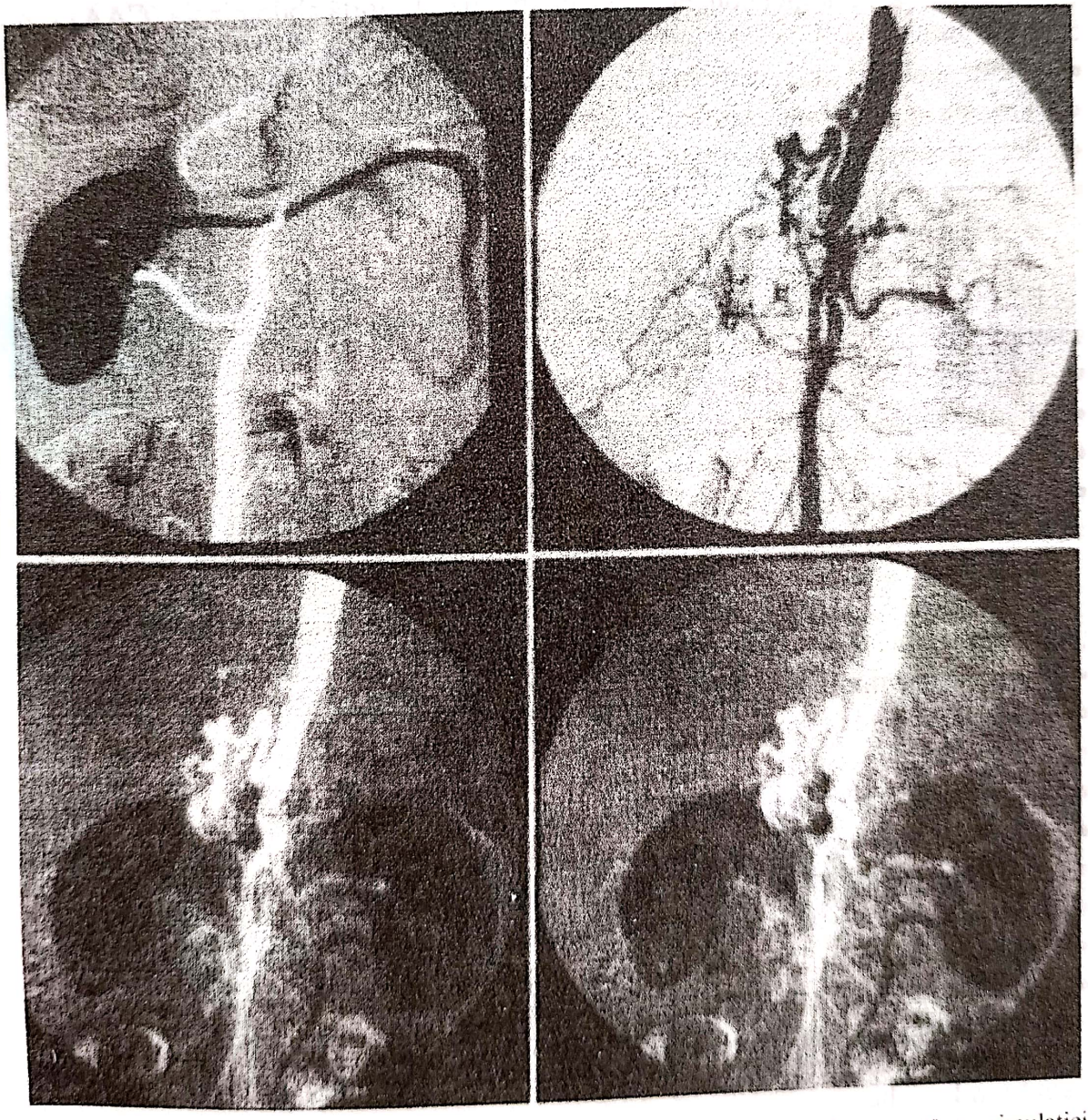


Fig. 14.1. Coarctație abdominală strânsă, tubulară cu dezvoltare importantă a circulației colaterale arteriale de tip arcada lui Riolan.

Scanned with OKEN Scanner

Dată fiind raritatea cazului credem că sunt necesare câteva date teoretice asupra acestei afecţiuni în special referitoare la:

1. Etiologie şi fiziopatologie;
2. Aspecte clinice şi complicaţii posibile;
3. Circulaţia colaterală arterială de tip arcada lui Riolan;
4. Tratamentul medical;
5. Informaţii asupra tratamentului chirurgical.

1. Etiologie şi fiziopatologie

În favoarea etiologiei congenitale a coarctaţiei de aortă abdominală (CAA) sunt câteva argumente:

- vârsta tânără la care apare hipertensiunea;
- absenţa antecedentelor infecţioase notabile;
- leziuni vasculare congenitale asociate;
- absenţa reacţiei inflamatorii periaortice;
- apariţia unor malformaţii aortice concomitente.

Frecvenţa bolii variază între 0,5 şi 2% din totalul coarctaţiilor. Stenoza poate fi limitată, focală, dar poate cuprinde şi întreaga aortă abdominală. Indiferent de tipul anatomic, ea are câteva consecinţe:

- hipertensiune în jumătatea superioară a corpului;
- hipotensiune în jumătatea inferioară a corpului;
- dezvoltarea circulaţiei colaterale toracice;
- dezvoltarea circulaţiei colaterale de tip arcada lui Riolan.

2. Aspecte clinice şi complicatii posibile

Tabloul clinic al CAA nu diferă prea mult de cel al coarctaţiei istmului de aortă (coarctaţia de aortă toracică) şi anume bolnavul prezintă:

- absenţa sau diminuarea pulsului la arterele femurale;
- hipertensiune la membrele superioare;
- suflu sistolic (stenotic) abdominal;
- claudicaţie intermitentă la membrele inferioare;
- hipertensiune arterială la un tânăr;
- aspectul valorilor tensionale de obicei sistolo-diastolic;
- hipertensiunea poate evolua în pusee (afectare viscerală rapidă: cord, creier);
- manifestări senzoriale tipice hipertensiunii arteriale;
- semne clinice de obliterare aorto-iliacă cronică:

- oboseala membrelor inferioare la efort;
- claudicaţie intermitentă;
- sindrom Leriche;
- prezenţa unor semne neurologice.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce priveşte complicaţiile posibile ale afecţiunii, sunt în parte date de hipertensiunea arterială dar şi de însăşi malformaţia anatomică aortică.

Cele mai importante complicaţii sunt:

- hipertrofia ventriculară stângă;
- insuficienţa ventriculară stângă;
- anevrism aortic, tromboză a aortei la nivelul coarctaţiei;
- semnele aterosclerozei cerebrale prin degenerescenţă ateromatoasă precoce;
- accidente vasculare cerebrale (cefalee severă, vărsături, tulburări vizuale, ataxie);
- infecţie bacteriană (endocardită pe coarctaţie) cu stare generală afectată, febră, hipocratism digital, embolii posibile distale cu sindrom de ischemie acută.

3. Circulaţie colaterală arterială de tip arcada lui Riolan

Coarctaţia de aortă, indiferent de sediu, permite dezvoltarea unei circulaţii arteriale deosebit de bine reprezentate, circulaţie colaterală care permite irigarea teritoriului de sub stenoza aortei. Pentru a înţelege mai bine anatomic vom prezenta cele două tipuri principale de coarctaţie cu circulaţia colaterală specifică fiecărui tip.

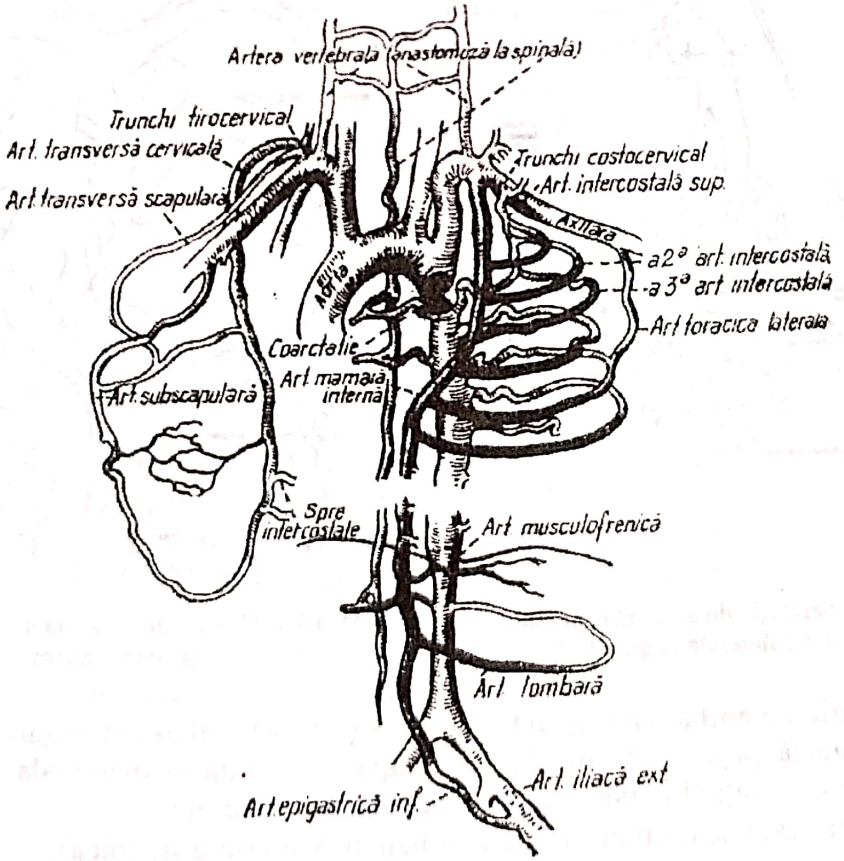


Fig. 14.2. Coarctaţia aortei toracice. Circulaţie colaterală.

Scanned with OKEN Scanner

Coarctaţia de aortă toracică (fig. nr. 14.2): între segmentul de deasupra şi cel de sub stenoză se dezvoltă o circulaţie colaterală, ce irigă organele situate în aval de stenoză, ocolind obstacolul, asigurată în special prin ramuri din artera subclaviculară şi din aorta toracică sau abdominală, urmând mai multe căi:

- anterior: artera mamară internă stângă (ram din artera subclaviculară stângă), artera epigastrică (ram din artera iliacă externă), arterele lombare anterioare;
- lateral: artera toracică laterală şi arterele intercostale (primele două sunt ramuri din artera subclaviculară, restul din aorta toracică);
- posterior: artera scapulară transversă şi artera subscapulară (ramuri din artera subclaviculară dreaptă - cercul periscapular cu arterele intercostale 4,5,6 prin perforante);

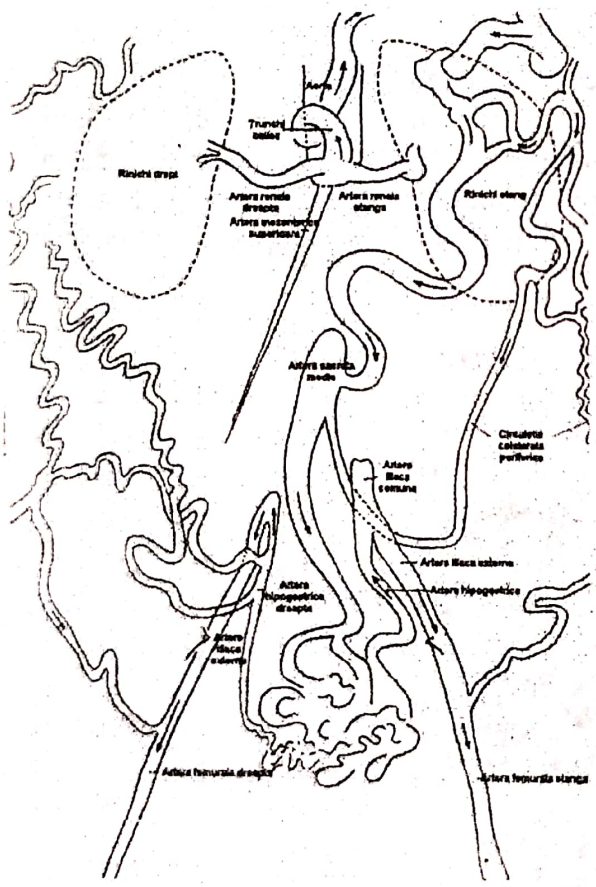


Fig. 14.3. Coarctaţie de aortă abdominală. Circulaţie colaterală (schemă) [4].

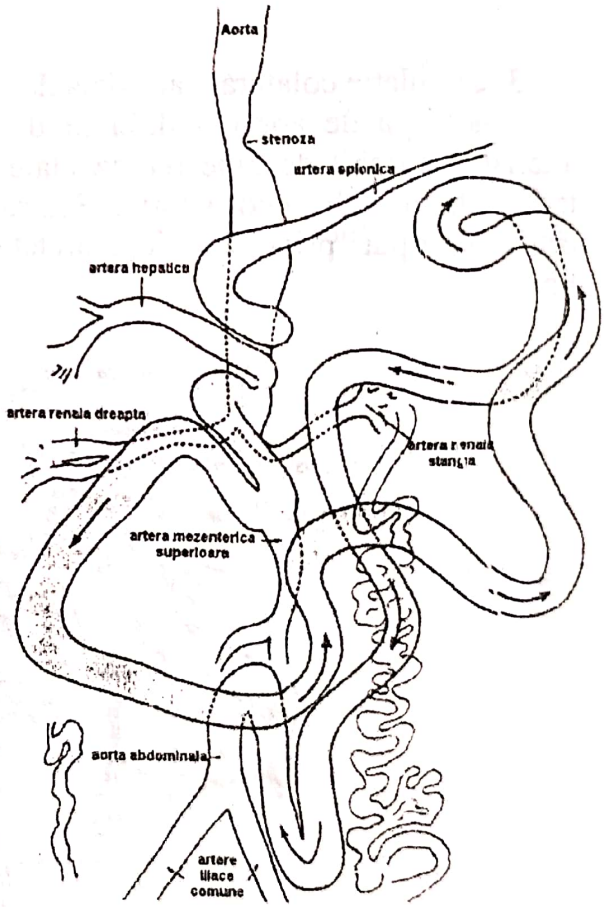


Fig. 14.4. Coarctaţie de aortă abdominală. Arcada Riolan (schemă) [4].

Coarctaţia de aortă abdominală (fig. 14.3 şi 14.4) realizează irigarea teritoriului de sub stenoză prin implicarea în circulaţia colaterală şi eventuala schimbare a sensului de circulaţie în unele ramuri, a următoarelor artere:

- trunchiul caeliac (compus din artera hepatică şi artera splenică);
- artera mezenterică superioară;

Scanned with OKEN Scanner

- arcada lui Riolan (care face legătura între artera mezenterică superioară şi aorta abdominală deasupra bifurcaţiei sale) fig. 4;
- artera sacrată medie;
- artera hipogastrică (artera iliacă internă);
- circulaţie colaterală periferică pe peretele lateral abdominal.

Privind la cele două scheme ale circulaţiei colaterale realizăm modificările importante care se produc consecutiv coarctaţiei. Se produc ele în viaţa intrauterină sau se dezvoltă după naştere ? Subiect de discuţie, dar varianta a doua pare să fie adoptată de majoritatea.

4. Tratamentul medical

De principiu orice coarctaţie de aortă odată diagnosticată trebuie operată în cel mai scurt timp, de preferat între 10 şi 20 de ani. Complicaţiile hipertensiunii arteriale care apar cu precădere în jumătatea superioară a corpului, în special ateroscleroza precoce, face ca bolnavii peste 20 de ani să fie consideraţi "în vârstă" pentru operaţie, iar complicaţiile postoperatorii să fie mult mai importante.

Tratamentul medical vizează câteva aspecte mai importante:

- hipertensiunea arterială paradoxală post-operatorie cu medicaţia obişnuită (beta blocante, calciu blocante, inhibitori ai enzimei de conversie, diuretice în combinaţiile şi dozele uzuale).
- complicaţiile medulare (paraplegie completă/ parţială);
- angina abdominală;
- hemoragia secundară indiferent de localizare;
- tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienţi la care diagnosticul s-a pus (din păcate) foarte târziu, iar chirurgul cardiovascular temporizează bolnavul din cauza riscului mare postoperator.

5. Informaţii despre tratamentul chirurgical

Intervenţia chirurgicală într-o coarctaţie de aortă înseamnă:

- aortoplastie cu homografă realizată din artera hipogastrică superior şi vena safenă internă inferior şi cu plastie de arteră mezenterică superioară şi arteră renală dreaptă;

- pontaj de la aorta toracică la aorta terminală şi reimplantare a ambelor artere renale şi a arterei mezenterice superioare.

Mortalitatea postoperatorie este în jur de 2%. La 4 ani postoperator tensiunea arterială este normală în 75% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. Negoiţă C.I. :Hipertensiunea arterială secundară. Ed. Junimea 1975: 291.
2. Banc AE (Editor). Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. Appleton and Lange 1991: 1107.
3. Rutherford R.B. Vascular Surgery. W.B. Sanders Company 2000: 428.
4. Albou E, Lanfranchi J, Piton A, Tricot J-L, Le Goubey JL. Atlas d'angiocardiographie des cardiopathies congenitales. Laboratoires Geigy 1971.

Scanned with OKEN Scanner

15 DISPLAZIA ARTERIALA MULTIPLA

Georgeta Datcu, Mihai Dan Datcu, Viviana Aursulesei

Bolnava C.C. 27 ani din Iaşi, infirmieră într-un serviciu de Chirurgie, se internează în Clinica I Medicală Cardiologică în decembrie 1995, pentru bilanţul etiologic al unei hipertensiuni arteriale cu valori de 240/120 mmHg descoperită de dată relativ recentă (6 luni).

Din antecedentele bolnavei de reţinut doar că ambii părinţi sunt hipertensivi: tatăl decedat la 55 ani prin infarct miocardic acut, iar mama în vârstă de 69 ani, în viaţă, cu valori tensionale relativ controlate de medicaţia antihipertensivă.

Bolnava este fumătoare (10 ţigări/zi), consum moderat de cafea. De asemenea se notează sterilitatea primară.

Din istoricul afecţiunii reţinem că în luna iulie 1995, într-o stare de sănătate aparentă, după un efort fizic mai susţinut, bolnava instalează brusc un accident vascular cerebral de tip ischemic tradus prin hemipareză stângă şi afazie. Cu această ocazie se descoperă valori tensionale mult crescute (200/130mmHg), necunoscute până la acea dată (de fapt bolnava nu-şi aminteşte de nici un control anterior al tensiunii arteriale). În luna noiembrie a aceluiaşi an prezintă o agravare a manifestărilor neurologice preexistente, după care este îndrumată în Clinica I Medicală Cardiologică pentru investigaţii etiologice şi conduită terapeutică, întrucât valorile tensionale nu puteau fi controlate satisfăcător.

La internarea în clinică, examenul fizic relevă: bolnavă cu ideaţie coerentă, afazie expresivă incompletă, tulburări de memorie, uşor deficit motor stâng, T=172 cm, G=80 kg (IMC=30 kg/m^2).

La nivelul aparatului cardio-vascular: zgomote cardiace normale, TA=240/130mmHg, fără variaţii posturale. Prezenţa de sufluri carotidiene bilateral (predominent stâng), abdominal, pe linia mediană şi paraombilical drept; pulsatilitate vizibilă la nivelul furculiţei sternale; arterele periferice pulsatile egale bilateral. În rest relaţii normale.

Având în vedere vârsta tânără a bolnavei, severitatea hipertensiunii arteriale, lipsa de răspuns la medicaţia antihipertensivă administrată ambulator (betablocant şi diuretic tiazidic), precum şi prezenţa unui suflu abdominal şi paraombilical drept, prima ipoteză de diagnostic etiologic avută a fost cea de hipertensiune arterială reno - vasculară. Totuşi coexistenţa suflurilor carotidiene precum şi recurenţa accidentului vascular cerebral au făcut să gândim de fapt la o suferinţă vasculară complexă de tip displazie arterială multiplă.

În acest sens, investigaţiile paraclinice au fost orientate în două direcţii:

Scanned with OKEN Scanner

- bilanț funcțional care a evidențiat funcție renală normală (uree 25mg%, creatinina 0.9mg%, clearance de creatinină 150 ml/min, Na=138 mEq/l, K=4.2 mEq/l, examen sumar urină = normal). Ecg și ecocardiografia normale, fund de ochi = normal.

- bilanțul etiologic în cadrul căruia primă investigație efectuată a fost cea angiografică cu care ocazie s-a evidențiat existența unei tromboze de arteră carotidă stângă și vertebrală stângă chiar la origine (fig. 15.1), iar la nivel renal, stenoză bilaterală, cu aspect de diafragm pe partea dreaptă și de tip tubular la nivelul arterei renale stângi (fig. 15.2) . În aceste condiții s-au considerat inutile alte investigații etiologice.

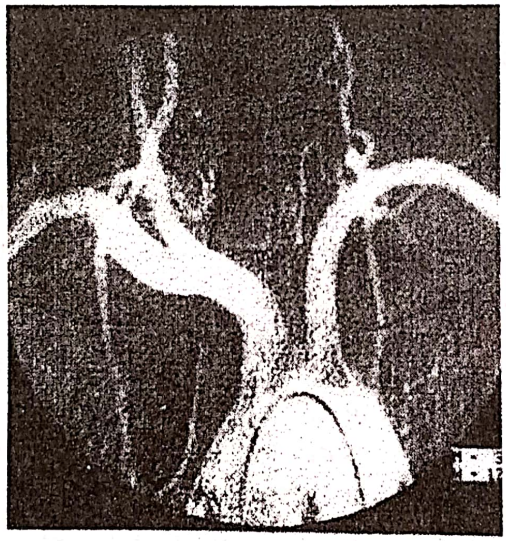


Fig. 15.1. Angiografie arc aortic - tromboze de arteră carotidă stângă și vertebrală stângă chiar la origine.

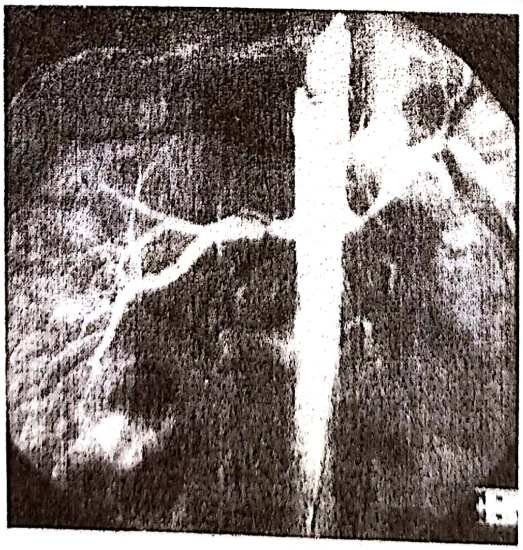


Fig. 15.2. Angiografie renală - stenoză bilaterală, cu aspect de diafragm pe partea dreaptă și de tip tubular la nivelul arterei renale stângi.

Scanned with OKEN Scanner

S-a optat pentru angioplastie transluminală percutană dreaptă obţinându-se remodelarea lumenului 50-60%, (faţă de stenoza iniţială de 95%), concomitent cu reducerea valorilor tensionale până la 160/100mmHg. Medicaţia antihipertensivă asociată (betablocant şi diuretic tiazidic) a dus la controlul optim al valorilor tensionale TA <140/90mmHg, în momentul externării.

După 2 ani, în 1997, bolnava revine în clinică la un control , cu care ocazie se constată absenţa oricărei simptomatologii, control eficient al valorilor tensionale, funcţia renală conservată (uree 24 mg%, creatinină 1.1 mg%), electrocardiograma şi ecocardiograma fără semne de hipertrofie ventriculară stângă (SIV 10 mm, PPVS 10 mm, FE 47%, kinetică normală). Ecografia renală remarcă însă RS de dimensiuni reduse (66/35 mm) comparativ cu RD (110/70 mm).Se discută în acest moment, posibilitatea unei reconstrucţii chirurgicale renale stângi, temporizată însă de bolnavă.

Ulterior nu am mai avut nici o informaţie în legătură cu evoluţia bolii, orice încercare de a contacta bolnava a rămas fără răspuns.

Revine în clinică abia în luna octombrie 2003 pentru dispnee de efort, cefalee fronto-occipitală, valori tensionale mari însoţite de două scurte pierderi de cunoştinţă. Cu această ocazie am aflat că de circa 3 ani a întrerupt orice medicaţie antihipertensivă.

Examenul fizic la actuala internare relevă: T=170 cm, G=70 kg (IMC=24 kg/m^2), persistă un grad minim de dizartrie, deficitul motor dispărând complet.

Aparatul cardio-vascular: sufluri carotidiene bilateral, abdominal şi paraombilical drept, arterele periferice pulsatile; frecvenţa cardiacă 70/min, TA=220/120 mmHg cu marcată hipotensiune ortostatică 120/80mmHg, fapt ce explică probabil cele două scurte pierderi de cunoştinţă in poziţie ortostatică.

Bilanţ funcţional: - hipertrofie ventriculară stângă electrocardiografic şi ecocardiografic (SIV 12 mm, PPVS 13 mm, cu uşoară dilatare VS=51mm, în plus valva aortică cu ecogenitate crescută, dar cu mobilitate normală), ICT=0.48.

-funcţia renală uşor inflectată: uree 51mg%, creatinina 1.3 mg%, Na=139 mEq/l, K=3.9 mEq/l, examen sumar urină = normal.

-fund de ochi stadiul II (KWG).

Alte investigaţii biochimice: colesterol total 335 mg%, trigliceride 150 mg%, acid uric 7.6 mg%.

Explorarea cu radioizotopi evidenţiază: RD cu numeroase cicatrici, zone hipofixante de 15-20 mm, cu dimensiune de 108/53/66 mm, RS = nevizualizat.

Nefrografic –RS mut funcţional, RD-curbă de tip obstructiv a segmentului vascular, segmentul de captare prelungit (10 mm) şi segmentul excretor schiţat (fig. 15.2).

Ce probleme sunt în prezent ?

-Valorile tensionale mari şi în special hipotensiunea ortostatică, ce face dificilă terapia antihipertensivă. Tentativa de reluare a medicaţiei antihipertensive: betablocant (metoprolol 100 mg), combinat cu indapamidă SR 1.5 mg/zi, la care

Scanned with OKEN Scanner

am asociat un inhibitor al canalelor de calciu (amlodipină) nu controlează satisfăcător valorile tensionale, dar accentuează hipotensiunea ortostatică, pînă la valori de 110/80 mmHg, devenind simptomatică.

-Rinichiul stâng mut funcţional, consecinţă probabilă a obstrucţiei complete la nivelul arterei renale stângi.

-Hipercolesterolemia coexistentă, cu impact negativ asupra evoluţiei leziunilor vasculare, fapt ce a impus asocierea unui tratament hipolipemiant (simvastatin 20 mg/zi).

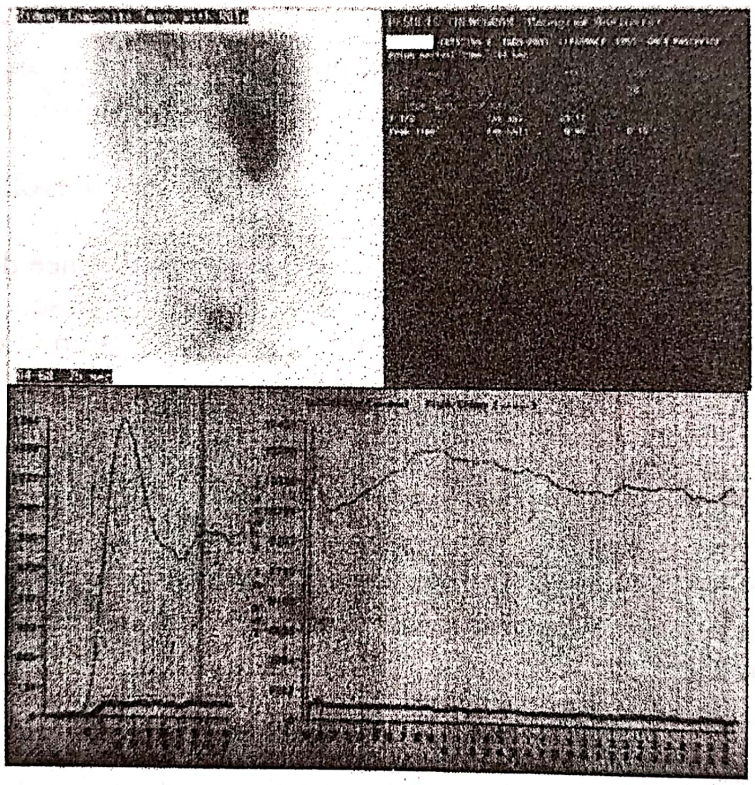


Fig. 15.3. Nefrografie radioizotopică –RS mut funcţional, RD-curbă de tip obstructiv a segmentului vascular, segmentul de captare prelungit (10 mm) şi segmentul excretor schiţat.

În perspectiva imediată se impune o nouă explorare angiografică renală, în funcţie de care se va decide opţiunea terapeutica: o nouă angioplastie cu inserţie de stent la nivelul arterei renale drepte, ulterior o posibilă metodă de revascularizare chirurgicală stângă.

Deşi cazul este în curs de finalizare, am considerat totuşi oportună prezentarea sa precum şi completarea cu câteva noţiuni de ordin teoretic legate de această patologie vasculară.

Definiţie, încadrare nosologică

Fibrodisplazia arterială (FA - sinonime: hiperplazie fibromusculară, displazie fibromusculară (DFM), etc.) reprezintă o afectare vasculară heterogenă de etiologie

Scanned with OKEN Scanner

necunoscută (neaterosclerotică, noninflamatorie) a arterelor medii, cu caracter segmentar.

Din punct de vedere fiziopatogenic şi clinico - evolutiv se comportă ca o *"arteriopatie sistemică"* (J.C.Stanley). Harrison şi colab. încadrează afecţiunea în grupul *angiodisplaziilor fibroase.* Termenul de angiodisplazie (displazie vasculară) defineşte acele afecţiuni care anatomopatologic rezultă din tulburarea în dezvoltarea tunicilor ce compun peretele vascular, în speţă peretele arterial.

Iniţial, DFM s-a considerat că aparţine doar arterelor renale şi prin stenoza produsă ar fi cauză de HTA, potenţial curabilă prin tratament chirurgical, ulterior dovedindu – se şi alte localizări extrarenale.

Anatomie patologică

Topografic – leziunile de DFM sunt localizate pe arterele viscerale şi periferice, ramuri primare şi secundare ale aortei, interesând *cel mai frecvent arterele renale şi artera carotidă internă.* S-au descris localizări şi pe arterele trunchiului celiac, artera mezenterică superioară, arterele care compun axul vascular al membrului superior şi inferior, arterele coronare, segmentele extra - şi intracraniene ale arterelor cerebrale şi chiar la nivelul aortei. Important este faptul că leziunile pot fi *localizate concomitent pe mai multe artere,* ceea ce sub aspect practic implică necesitatea unui bilanţ vascular complet.

A. Fibrodisplazia arterelor renale

Conform clasificării McCormack şi Harrison (1971), revizuită de Stanley (1975) şi reluată de Lusher (1987) ar exista trei tipuri principale de leziuni în funcţie de localizarea predominantă. Această clasificare a fost aplicată în special arterelor renale şi anume:

- Fibroplazia intimei;
- Displazie fibromusculară a mediei;
- fibrodisplazia mediei
- fibrodisplazia perimedială şi subadventiceală
- hiperplazia mediei
- Fibroplazia adventiceală.

1. Fibroplazia intimală (5% din cazuri în statistica lui Stanley), este mai frecventă la copil şi adultul tânăr în egală măsură la ambele sexe. Realizează o *stenoză concentrică, focală,* interesând *1/3 medie a arterei principale.* Se caracterizează prin prezenţa fibroblaştilor incluşi într-o reţea laxă de colagen la nivelul intimei, în interiorul limitantei elastice interne care este de regulă respectată. Proliferarea este de obicei circumferenţială, iar situaţiile cu limitantă elastică internă ruptă duc la anevrisme disecante şi tromboze. Rata de progresie este rapidă, după cum sunt citate şi situaţiile rare de regresie a leziunii.

2.a. Fibroplazia mediei_este aspectul cel mai frecvent întâlnit (75-85% din totalitatea leziunilor fibroase, 60-70% din stenozele idiopatice), în 90% din cazuri fiind prezentă la femeile tinere (25 - 50 ani). Devine manifestă clinic în a 4-a

Scanned with OKEN Scanner

decadă de viaţă şi este neobişnuită la rasa neagră. Deşi poate fi virtual prezentă pe orice arteră medie, afectarea clinic manifestă este limitată la arterele renale, segmentul extracranial al arterei carotide interne, arterele iliace externe, reţeaua coronariană. Angiografia realizează un aspect particular, tipic, de *şirag de mărgele,* prin alternanţa inelelor fibroase (care înlocuiesc ţesutul muscular) cu dilataţiile pseudoanevrismale (prin distrucţia mediei). Diametrul zonei anevrismale, mai mare decât al arterei în aval de leziune, diferenţiază această formă de fibroza subadventiceală care evoluează de asemenea cu formarea de dilataţii anevrismale. Afectează de obicei cele *2/3 distale ale trunchiului ambelor artere renale* (în rest ramuri de diviziune), mai frecvent artera renală dreaptă (24 - 35% faţă de 6 - 10% artera renală stângă). Progresia leziunii este mai rară (~ 35%), fiind neobişnuită evoluţia spre disecţie sau tromboze.

Există două forme histologice de fibrodisplazie medială: *periferică,* limitată la partea externă a mediei şi *difuză* - interesând întreaga medie. Deoarece pot exista aspecte intermediare la nivelul aceluiaşi vas, rezultă că cele două forme reprezintă doar stadii evolutive, aşa cum de altfel demonstrează arteriografiile seriate, efectuate în evoluţie.

Complicaţiile sunt rar întâlnite în stadiile avansate de boală, respectiv disecţii limitate sau hematoame compresive (1 – 9%), macroanevrisme la nivel de bifurcaţie (13%), fistule arteriovenoase (1%).

2 b. Fibrodisplazia perimedială şi subadventiceală (10% din cazuri) – afectează mai frecvent femeile tinere şi numai artera renală (dreapta – 51%, bilateral – 25%, stânga – 24%). Constă în depunerea de colagen pe versantul extern al mediei în teritoriul limitantei elastice externe, cu realizarea unui inel fibros care înconjură segmentul arterial, fie focal - *stenoza în diafragm* sau multifocal - cu imagine *în şirag de margele.* Leziunile interesează *porţiunea medie a arterei renale principale.*

2 c. Hiperplazia mediei (hiperplazia fibromusculară adevărată McCormack) – asociază fibroza colagenă cu hiperplazia musculară, limitanta elastică internă putând fi distrusă, iar consecinţa este producerea de microanevrisme parietale ce evoluează spre ruptură. Angiografic aspectul este de îngustare a lumenului arterial pe toată lungimea sa, respectiv de *stenoză tubulară* (1% în statistica lui Stanley, la femei tinere şi copii). Existenţa acestei forme este controversată, unica localizare fiind la nivelul arterei renale, *exclusiv în porţiunea sa medie.*

3. Fibroplazia adventiceală - este o formă rară (sub 1%), asociată uneori cu leziuni ale mediei. Diagnosticul arteriografic este dat de prezenţa dilataţiilor poststenotice la nivelul cărora lumenul arterial este mărit.

Câteva elemente ar fi de subliniat:

- stenozele displazice predomină la sexul feminin (raport 4/1: bărbaţi - femei) spre deosebire de stenozele aterosclerotice (ATS) care predomină la sexul masculin (raport 1/5: bărbaţi – femei);
- stenozele displazice au caractere particulare faţă de cele ATS (vezi tabelul 1);

Scanned with OKEN Scanner

- în stenoza displazică, rinichiul controlateral pare indemn 1 - 3 ani; în cazul în care nu a fost aplicată sancţiunea chirurgicală, treptat se instalează leziuni asemănătoare celor din HTA esenţială. În schimb, rinichiul controlateral din HTA renovasculară prin stenoză aterosclerotică prezintă leziuni specifice acesteia şi rareori apare indemn.

Tabelul 15.1. Diferenţele între cele două tipuri etiologice de stenoză de arteră renală

Criteriul	Stenoză ateromatoasă	Stenoză displazică
• Vârsta	> 50 ani	Tineri
• Sexul	Ambele sexe (predominant masculin)	Femei
• Localizare	Bilateral	Unilateral (frecvent în dreapta)
• Sediul leziunii	Proximal, ostial	Distal
• Intinderea leziunii	Localizate	Diseminate
• Aspectul leziunii	Monomorf (placă de aterom)	Polimorf
• Dilataţie poststenotică	Frecventă	Rară
• Circulaţie colaterală	Frecventă	Rară
• Evoluţie	Rapidă (frecvent tromboză)	Lentă (rar tromboză)

B. Fibrodisplazia arterelor carotide şi vertebrale

Afectarea vasculară cerebrală extra - şi intracraniană este bine cunoscută, deşi există controverse legate de faptul că leziunea în sine ar fi cauza manifestărilor cerebrale ischemice. Procentul afectării la acest nivel este de 25% din cazurile de FA, urmând ca frecvenţă afectarea la nivel renal. Incidenţa reală a FA cerebrale în populaţie este necunoscută, datele fiind foarte variabile între statistici (de la 0,25–la 3,7%). Oricum FA este mai frecventă la femei (85% din cazuri) şi rasa albă, vârsta medie a diagnosticului fiind decadele 4 - 5 şi foarte rar în copilărie. Atingerea arterei carotide interne (ACI) pare cea mai frecventă leziune, de obicei bilaterală (75 - 80% - Houser) şi poate fi asociată cu afectarea arterei vertebrale (AV). Cea mai frecventă asociere este însă aşa cum s-a amintit – cea cu afectarea arterelor renale (5% la pacienţi investigaţi arteriografic). ACI este lezată de obicei în porţiunea cervicală (C_2 – C_3), iar anatomopatologic tipurile implicate sunt fibroplazia mediei şi intimală (90 - 95%), foarte rar fibroplazia adventiceală.

Afectarea arterei carotide externe este mai rară, la nivelul vertebrei C_2, tipul leziunii fiind displazia mediei.

Anomaliile histologice pot determina trei tipuri de afectare a peretelui vascular: stenoze multiple alternând cu microanevrisme (80 - 90%), stenoze tubulare (6 - 12%), aspect diverticular al peretelui (4 - 6%). Indiferent de tipul afecţiunii – vasele displazice pot deveni elongate sau cu aspect "kinking". Stenozele severe ca şi ocluzia completă sunt rare. Progresia leziunilor poate duce însă la complicaţii de tipul disecţiilor aşa-zise "spontane" (20% la ACI). FA se asociază şi cu malformaţii vasculare intra - sau extracraniene, cel mai frecvent cu anevrisme intracraniene (saculare, gigante) sau fistule arteriovenoase. Anevrismele mici ("berry")

Scanned with OKEN Scanner

intracraniene au fost raportate în 21 - 51% din cazuri (funcţie de tipul angiografiei cerebrale efectuate). Interesant este că ele sunt situate de partea arterei afectate (de ex. ACI extracranială), sugerând că fac parte din procesul general displazic. Consecinţa anomaliilor anatomice şi a celor hemodinamice se traduce prin complicaţii (10%) ca: tromboze, embolii distale, infarcte cerebrale.

C. Fibrodisplazia cu alte localizari – este considerată de obicei un proces secundar, cu incidenţă rară, încât este greu de definit importanţa sa clinică.

Etiopatogenie

Cauza afecţiunii nu este cunoscută deşi multipli factori sunt discutaţi ca prim movens. în cazul fibroplaziei intimale se ridică ipoteza unor anomalii în dezvoltarea embriologică, existând situaţii în care procesul pare să reprezinte persistenţa straturilor arteriale musculoelastice neonatale. Un argument pentru originea primară este structura normală a mediei şi a adventicei în vasele displazice.

Patogenia fibrodisplaziei mediei şi a perimediei este subiect de discuţie şi în prezent. Există autori care susţin *factorul genetic* – fiind propus modelul autosomal dominant cu penetranţă incompletă. Predilecţia pentru sexul feminin (95%) ridică problema implicării *factorului hormonal,* deşi sarcina şi consumul de anticoncepţionale, care ar putea cauza modificări vasculare ale peretelui, nu apar ca factori etiologici certi. A fost speculat şi faptul că nivelul estrogenilor circulanţi poate condiţiona statusul secretor al celulelor musculare netede vasculare şi în consecinţă ar exista o relaţie cauză - efect cu displazia arterială.

Stresul fizic anormal pare asociat FA în arterele renale – mai frecventa la pacienţii cu ptoză renală ; şi cum ptoza este mai accentuată la nivelul rinichiului drept, afectarea vasculară homolaterală ar fi mai severă la majoritatea pacienţilor cu leziuni bilaterale. De asemenea, s-ar explica de ce leziunile sunt în 80% din cazuri de partea arterei renale drepte şi evoluează mai rapid la acest nivel.

Stresul hemodinamic ciclic – studiat in vitro (pe culturi de celule musculare netede) – poate determina hiperproducţie de colagen şi de mucopolizaharide acide, dar existenţa in vivo este incertă.

Factorul ischemic local (la nivelul peretelui) - pare cel mai logic implicat în cazul fibrodisplaziei ACI extracraniale şi a arterelor iliace externe, pentru că, aportul de elemente nutritive şi de O_2 este condiţionat de integritatea şi numărul vasei vasorum (cu originea în ramurile arterelor mamă). În cazul arterelor menţionate – vasa vasorum sunt mult reduse numeric, există o tendinţă crescută la vasospasm şi modificări de tipul 'izolării' faţă de celulele musculare netede adiacente de la nivelul mediei. în plus, ocluzia experimentală a vasei vasorum reproduce modificările anatomice. Pe de altă parte, regiunea cea mai supusă ischemiei este stratul periferic al mediei, de aceea fibroplazia este limitată numai la acest nivel.

Hipoxia tisulară per se, alături de alterarea pH - ului, acumularea de metaboliţi pot stimula procesul de fibrodisplazie. Care este originea anatomică a acestui

Scanned with OKEN Scanner

proces rămâne în discuţie – puţin probabil celulele musculare netede vasculare modificate în miofibroblaşti, sau fibroblaşti contractili, care oricum nu constituie element anatomic normal al mediei arteriale.

Se discută şi implicarea *factorului infecţios viral* (arterită precoce în rubeolă), *medicamentos* (antimigrenă), *imunologic* (leziuni fibrodisplazice pe arterele renale ale rinichiului transplantat).

Sub aspect etiopatogenic există o formă aparte a displaziei arteriale renale şi anume – *stenozele arterei renale aşa-zise 'de dezvoltare', 'de creştere'.*

Nu există predilecţie legată de sex, iar incidenţa exactă este necunoscută. Aproximativ 40% din copiii cu HTA renovasculară se consideră că au astfel de leziuni, iar la adulţii cu leziuni fibrodisplazice intimale 20% dintre stenoze ar putea reprezenta defecte de creştere sau de dezvoltare. După cum, la anumiţi adulţi arterioscleroza renală ar putea reprezenta un proces secundar, survenit pe fondul unor leziuni 'de creştere' preexistente. Pe de altă parte, majoritatea pacienţilor cu leziuni de creştere ale aortei abdominale (10%) au stenoze de arteră renală şi HTA renovasculară. Aceste leziuni sunt de obicei de tip hipoplazic, localizate la originea din aortă a arterelor renale. Morfopatologic se caracterizează prin fibroplazie intimală, subţierea mediei şi ţesut elastic în exces. Anevrismele poststenotice pot afecta artera renală principală la pacienţii cu coarctaţie de aortă. Originea acestor leziuni se pare că este legată de secvenţa deteriorată a evenimentelor embriologice, iar relaţia cu factorul viral (rubeola) sau neurofibromatoza este discutată.

Manifestări clinice – nu toate localizările fibrodisplazice arteriale sunt simptomatice. Semnificaţie clinică au leziunile localizate la nivelul arterelor renale şi a ACI, care de obicei coexistă şi sunt şi cele mai frecvente. Când apare simptomatologia clinică, aceasta traduce suferinţa organului a cărui arteră este afectată. Deoarece DFM poate afecta concomitent vasele cerebrale şi vasele viscerale, J.M.André grupează manifestările descrise în neurologice şi extraneurologice.

1. *Manifestările neurologice* sunt atribuite ischemiei focale, hipoperfuziei globale cerebrale şi efectului direct compresiv – produse la rândul lor de stenoze severe sau ocluzii, tromboze, embolii sau disecţii arteriale, hemoragii subarahnoidiene.

Expresia clinică poate fi:

- suflu carotidian (1/3 din cazuri) sau durere în acelaşi teritoriu;
- manifestări ischemice focale (atac ischemic tranzitor, ictus reversibil sau AVC în teritoriul carotidian sau vertebro – bazilar), care deşi controversate ca şi relaţie cauzală cu FA, trebuie incluse în lista diagnosticului diferenţial al AVC la pacienţii tineri şi de vârstă medie, după excluderea altor cauze;
- manifestări epileptice, cefalee, hemoragie subarahnoidiană (prin ruptura anevrismelor intracraniene asociate);

Scanned with OKEN Scanner

- sincope, convulsii, ameţeli, vertij, scotoame - cu declanşarea manifestărilor în relaţie cu mişcările bruşte de rotaţie ale capului (ocluzie temporară arterială carotidiană sau vertebrală?) ;

- anomalii neurologice diverse: tinitus, dureri cervicale, faciale unilaterale, sindrom Horner etc.

Fără a exista dovezi ale relaţiei cauză - efect sunt citate în literatură asocieri ale FA cerebrovasculare cu anomalii viscerale diverse ca: pectus excavatum, scolioză, hallus valgus, fibroelastoza endocardică, otoscleroză, degenerescenţă retiniană etc.

2. *Manifestăirle extraneurologice* – depind de teritoriul arterial visceral afectat. Localizarea pe artera renală produce HTA renovasculară cu particularităţile ei clinico - evolutive (alură severă, de tip sistolo - diastolic, frecvent asociată cu afectare importantă a organelor 'ţintă'), în acelaşi timp formă potenţial curabilă. Afectarea arterei mezenterice produce angor abdominal, sindrom pseudoocluziv, pseudoulceros, pseudopancreatic, asociate cu sufluri paraombilicale. Localizarea pe arterele membrelor produce ischemie periferică, iar la nivelul arterelor coronare manifestări anginoase şi nu în ultimul rând moarte subită prin leziuni evolutive complicate.

Teste diagnostice

Diagnosticul de fibrodisplazie arterială este sugerat de manifestări viscerale diverse asociate cu sufluri vasculare, la persoane tinere sau de vârstă medie şi este confirmat prin angiografie sau anatomopatologic (piese de endarterectomie).

Angiografia oferă detalii anatomice, aspectul diagnostic cert fiind de *'şirag de mărgele'* (80 -90% din cazuri). Alte tipuri de leziuni mai rar întâlnite sunt: stenozele tubulare, diverticuli şi foarte rar stenoze prin diafragm. Leziunea unică, segmentară pretează la diagnostic diferenţial cu: spasmul vascular, stenoza ateromatoasă, aşa – zisele 'unde staţionare' (FA la debut după unii autori – Belber, Hoffman), leziuni arteritice (Takayashu), hipoplazia arterială etc.; în plus stabileşte diagnosticul de FA complicată cu: ocluzii embolice distale şi disecţii arteriale,anevrisme.

Evoluţie, consideraţii terapeutice

Nu există studii prospective în ceea ce priveşte istoria naturală a leziunilor fibrodisplazice, încât datele despre evoluţia cazurilor netratate sunt limitate. în cazul localizării renale progresia anatomică a leziunii a fost raportată în procente foarte variabile de la 8,3% la 37,5% pe angiografii seriate efectuate la intervale de 6 luni timp de 8 ani. în cazul leziunilor cerebrovasculare, datele sunt şi mai sărace, pe serii mici de bolnavi explorati angiografic în general, evolutia insotită sau nu de complicaţii anatomice este extrem de rară, deci prognosticul este benign. Practic, definirea evoluţiei acestei entităţi este dificilă din două motive – numărul redus de cazuri descoperite şi siguranţa că între complicaţiile clinice şi leziunea în sine există relaţie certă.

Scanned with OKEN Scanner

Fibrodisplazia arterială cerebrovasculară – tratamentul este similar cu al leziunilor ateromatoase, respectiv utilizarea *medicaţiei antiplachetare şi anticoagulante,* mai ales în prezenţa unei complicaţii de tip atac ischemic tranzitor (AIT) în stenozele strânse *sancţiunea terapeutică este intervenţională* - de angioplastie percutană transluminală, eventual cu implantare de stent, manevrele fiind efectuate (în funcţie de localizarea leziunii, cel mai frecvent în sistemul carotidian) sub protecţia de dispozitive plasate local pentru evitarea complicaţiilor embolice.

O altă alternativă terapeutică este cea *chirurgicală,* metodele descrise fiind: dilataţia intraluminală 'gradată', rezecţia leziunii fibrodisplazice, by-pass arterial, incizia fibrozei adventiceale etc. Datorită frecventei asocieri a FA cu leziunile aterosclerotice, endarterectomia se utilizează în combinaţie cu procedurile descrise.

Nu există trialuri controlate comparative între tratamentul medical şi chirurgical, iar datele acumulate retrospectiv sunt dificil de interpretat. Concluzia ar fi că incidenţa AVC sau a AIT la pacienţii trataţi medical este de 0 - 4%, comparativ cu mortalitatea operatorie (în cazul utilizării procedeului chirurgical de dilataţie) raportată ca nulă; morbiditatea operatorie şi peri - se ridică însă la 3 - 6%. Datorită incidenţei joase a AVC, a AIT sau a altor complicaţii serioase la pacienţii netrataţi sau trataţi medical, în general *se recomandă o atitudine conservatoare,* care pare de preferat în baza datelor disponibile. Anterior iniţlerii terapiei, pacientul cu manifestări neurologice trebuie atent evaluat ca şi etiologie, iar cei cu leziuni asociate aterosclerotice vor fi trataţi în acest sens. Pacienţii fără manifestări neurologice de focar sau care au numai sufluri carotidiene vor primi obligatoriu terapie antiplachetară, ca şi cei cu leziuni obiectivate de FA. în cazul manifestărilor clinice progresive sau recurente sub tratament medical este indicat tratament intervenţional sau chirurgical, un rol decisiv în acest sens având localizarea leziunii. Ca parte integrantă a tratamentului acestor bolnavi este *urmărirea seriată angiografică,* pentru depistarea anomaliilor asociate cerebrale şi bineînţeles arteriografie selectivă renală, mai ales dacă este asociată HTA.

Fibrodisplazia arterială renală - are ca expresie clinică HTA renovasculară, cu alte cuvinte tratamentul va fi cel adresat acestei entităţi. Ca şi în cazul FA cerebrovasculare, în decizia terapeutică este esenţială stabilirea relaţiei de cauzalitate între leziune şi consecinţa clinică (HTA), relaţie definită prin termenul de *'funcţionalitate a stenozei'.*

Odată descoperită leziunea şi după dovedirea semnificaţiei sale, sunt disponibile trei tipuri de tratament:

- medical – cu antihipertensive care inhibă secreţia/eliberarea de renină şi care blochează enzima de conversie a angiotensinei (ACE) sau care antagonizează angiotensina II; în plus, medicaţia ar trebui să crească sau cel puţin să nu modifice fluxul sanguin renal;
- intervenţional – angioplastie percutană transluminală a arterei renale (APTL);
- chirurgical.

Scanned with OKEN Scanner

Nici în această situaţie nu există trialuri largi controlate, care să compare pe termen lung beneficiul celor trei alternative terapeutice. Oricum, efectul angioplastiei (Mitty şi colab., 1996) şi al chirurgiei (Anderson şi colab., 1995) este superior medicaţiei antihipertensive; pe de altă parte evoluţia acestor pacienţi este mult mai bună comparativ cu cei cu leziuni ATS, probabil legat de vechimea mai redusă a HTA şi de extensia minoră a leziunilor de ATS în alte organe. Tratamentul chirurgical pare a fi preferat la pacienţii cu HTA mai severă, adesea cu leziuni bilaterale. Foarte important apare aspectul legat de impactul benefic al angioplastiei şi al chirurgiei la pacienţii cu afectare renală severă, la care se poate astfel stopa progresia deteriorării funcţionale sau necesitatea intrării în programul de dializă (Hansen, Tykarski – cit. de Kaplan). Tratamentul medical, deşi a devenit mai eficient, poate afecta perfuzia renală; încât cu excepţia cazurilor care nu sunt potrivite pentru terapie intervenţională (indiferent de tipul ei), antihipertensivele sunt de obicei o alternativă temporară. Răspunsul la inhibitori ACE, de cele mai multe ori, poate fi predictibil pentru răspunsul la angioplastie (Staessen, 1988) sau chirurgie (Von Knorring, 1989).

Tratamentul medical – deşi agenţi antihipertensivi din clase diferite pot fi utili, cei mai eficienţi în controlul HTA sunt inhibitorii ACE (Rosenthal, 1993). Pe de altă parte, utilizarea lor poate produce scăderea marcată a fluxului sanguin în rinichiul stenozat; şi dacă acesta este unicul rinichi funcţional sau dacă există leziune funcţională bilaterală, rezultatul va fi invers celui scontat, cu apariţia şi progresia insuficienţei renale (reversibile la întreruperea tratamentului). Efectul nu este unic pentru inhibitorii ACE (Textor,1985 – cit. de Kaplan), dar este mai posibil să se producă în cazul utilizării lor, datorită eficienţei superioare, a îndepărtării suportului de autoreglare a angiotensinei II şi mai ales dilatării preferenţiale a arteriolei eferente, cu scăderea filtrării glomerulare şi a perfuziei renale (Rimmer, Gennari, 1993). Blocantele canalelor de calciu pot asigura controlul eficient al TA cu afectare mult mai redusă a funcţiei renale prin menţinerea perfuziei datorate efectului preferenţial vasodilatator preglomerular.

Angioplastia percutană transluminală – are indicaţie de elecţie în FA renală, pentru că se încadrează prin localizare (neostială) în grupul leziunilor ce pot fi abordate optim cu această metodă. Rata de succes primar este apreciată între 83 - 94% din cazuri. Vindecarea HTA a fost obţinută şi menţinută la doi ani la 40% din cazurile cu FA bilaterală şi la 65% din cazurile cu leziuni unilaterale; în stenozele pe rinichi transplantat procentul creşte la 80% din cazuri. Două aspecte sunt importante în acest caz:

- *complicaţiile* metodei, care sunt cele ale APTL în general – disecţie, tromboză sau ruptură a arterei renale cateterizate, spasm, embolie distală, complicaţii la locul punctiei, şi în mod particular insuficienţă renală tranzitorie cauzată de substanţa de contrast; problema principală rămâne însă cea a *restenozei* care în funcţie de studii este cotată de la 13% (Aurell şi Jensen, 1997) la 30% din cazurile dilatate eficient (rezultate în era prestent). Introducerea stenturilor a

Scanned with OKEN Scanner

reprezentat însă un moment de cotitură în prevenirea restenozelor. Sunt disponibile în prezent multiple studii care atestă beneficiul net superior al acestora. O sinteză excelentă este realizată de Rees şi colab. (1999), datele prezentate relevând: succes tehnic (primar) de 100%, vindecarea HTA la 18% din cazuri (procent maxim în studiul lui Henry şi colab., 1996), ameliorarea HTA în 61% din cazuri, şi stabilizarea sau ameliorarea funcţiei renale la 70% din pacienţi. Ar fi de menţionat însă că beneficiul implantării de stent este clar demonstrat (van de Ven) pentru leziunile ATS şi mai puţin pentru cele fibrodisplazice.

- succesul clinic – definit ca vindecare sau ameliorare a HTA (Maxwell şi colab., Cooperative Study, 1972). Vindecarea presupune TA diastolică <90 mmHg în absenţa tratamentului, iar ameliorarea fie TA diastolică <90 mmHg cu medicaţie în doze egale sau mai mici decât anterior APTL, fie TA diastolică >90 mHg dar <110 mHg, înregistrând o scădere de cel puţin 15 mmHg faţă de valorile anterioare cu aceeaşi medicaţie. în general, 1/3 dintre pacienţii cu HTA renovasculară sunt vindecaţi, 1/3 necesită medicaţie în doze reduse, 1/3 nu sunt influenţaţi de dilataţie.

Tratamentul chirurgical – este preferat la pacienţii cu leziuni de FA, rezultatele fiind net superioare intervenţiei pentru leziuni ATS. Succesul metodei ţine de asemenea de adresarea pacienţilor tineri, cu HTA relativ recent instalată, cu funcţie renală conservată (Hamburger), deşi prezenţa insuficienţei renale constituie mai degrabă o indicaţie decât o contraindicaţie. Particulară este situaţia HTA severe necontrolată de medicaţie, la care deşi riscul operator este crescut, chirurgia este singura alternativă viabilă. Metodele de tratament cuprind trei categorii de intervenţii:

-chirurgia pur paleativă neurosuprarenaliană (metodă depăşită);

-nefrectomia parţială (în afectarea unui ram secundar al arterei renale) sau totală (per primam – în afectare cu sediu distal,leziuni multiple, coafectare renală cu rinichi mic, etc);

-revascularizaţia renală - care cuprinde tehnici multiple (în 1966 De Bakey şi Morris descriau 30), în cazul leziunilor displazice fiind preferate rezecţiile segmentare cu sutură termino – terminală sau reimplantările arterei renale în aortă în cazul dilataţiilor poststenotice.

-în leziunile de tip ocluzie se practică dezobstrucţie şi tratarea cauzei (în speţă stenoza displazică). Anevrismele congenitale displazice se tratează în funcţie de tipul anatomic; problema indicaţiei chirurgicale comportă discuţia a două aspecte – în cazul anevrismelor asociate unor stenoze, rezolvarea acestora din urmă duce la normalizarea TA, iar la anevrismele fără stenoze, intervenţia este indicată în scopul prevenirii ruperii lor din cauza valorilor tensionale crescute induse de o altă cauză. Se acceptă deci că anevrismele au un rol scăzut în producerea HTA. Ptoza renală asociată HTA prin FA renală impune nefropexie cu sau fără revascularizare.

Decizia de a opta între revascularizare şi nefrectomie trebuie atent judecată, ţinând cont de faptul că primul procedeu poate influenţa favorabil nu numai valorile tensionale dar şi funcţia renală, şi că procentul de vindecări/ameliorări ale HTA este net superior; pe de altă parte, nefrectomia nu înseamnă obligatoriu

Scanned with OKEN Scanner

rezolvarea HTA, de multe ori rinichiul restant nestenozat fiind deja victima arteriosclerozei consecutive TA crescute chiar şi în cazul leziunilor fibrodisplazice. în plus, leziunile pot fi bilaterale deşi bilanţul preoperator nu a evidenţiat acest lucru.

În concluzie, indiferent de modalitatea de tratament aleasă, principiul care trebuie să dirijeze conduita este aceea a unei terapii bazate pe considerente funcţionale, cu asigurarea protecţiei maxime renale.

Bibliografie selctivă

1. Rees CR. Stents for renovascular disease. J Vasc Interv Radiol 1999; 10: 698-705.
2. Xue F, Bettmann MA, Langdon DR, Wivell WA. Outcome and cost comparison of percutaneous transluminal renal angioplasty, renal arterial stent placement, and renal arterial bypass grafting. Radiology 1999; 212: 378 – 384.
3. Kaplan NM. Renal vascular hypertension. Clinical Hypertension 2000: 301-323.
4. Ursea N. Hipertensiunea arterială renovasculară. Tratat de nefrologie 1994; 491-521.
5. Stanley JC, Wakefield W. Arterial Fibrodysplasia. Rutherford's Vascular Surgery, 5th Ed. 2000: 245-265.
6. Healton EB. Cerebrovascular fibromuscular dysplasia. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, Management.1998: 749-756.
7. Arseni C. Displazia fibromusculară. Tratat de neurologie.1980: 392-398.
8. Mettinger KL, Ericson K. Fibromuscular dysplasia and the brain. Observations on angiographic, clinical and genetic characteristics. Stroke 1999; 13: 46-52.

Scanned with OKEN Scanner

16 HIPERTENSIUNEA ARTERIALA RENO-VASCULARA

M. D. Datcu., Georgeta Datcu, A. Petriş, Viviana Aursulesei

Observaţia nr. 1

Bolnavul I.C., 49 ani, internat în clinica noastră în decembrie 2002 şi în mai 2003 pentru cefalee fronto-occipitală şi claudicaţie intermitentă cu perimetrul de mers 200 m. Antecedente personale interesante cu familie încărcată de leziuni vasculare: mama exitus prin accident vascular cerebral la 74 de ani, tatăl cu amputaţie de coapsă dreaptă treimea medie pentru arteriopatie obliterantă stadiul IV. Pacientul are HTA de 3 ani, a fumat timp de 30 de ani 20 ţigarete /zi, este anginos de 1 an.

În noiembrie 2002, în urma unui bilanţ etiologic declanşat de prezenţa unui suflu sistolic abdominal, a fost descoperită, după efectuarea unei angiografii renale, o stenoză semnificativă de arteră renală stângă.

I se practică în decembrie 2002 o angioplastie cu sondă cu balon (introdusă pe teacă de arteră după procedeul Seldinger) cu rezultat satisfăcător din punct de vedere hemodinamic (tabel 16.1).

Tabel 16.1. Presiuni în artera renală stângă şi aortă.

Presiuni în artera renală stângă şi aortă		
	Pre-dilataţie	Post-dilataţie
După stenoză	34/25/22 mmHg	100/62/44 mmHg
Prestenoză	164/104/60 mmHg	160/104/60 mmHg
Aortă	168/128/68 mmHg	

Este necesară sublinierea următoarelor aspecte:

- bolnavul a fost bine pregătit pentru angioplastie prin medicaţie antihipertensivă, TA înaintea procedurii fiind 164/104/60 mmHg (presiune sistolică, medie, diastolică).
- dilatarea stenozei prin gonflarea balonului de 4 x 40 mm la 10 atm timp de 30 de secunde a dus la o scădere a gradientului presional dintre cele două zone a arterei renale (înainte şi după stenoză) de la 164 – 34 =130 mmHg predilataţie la 160 – 100 =60 mmHg postdilataţie, rezultat considerat ca satisfăcător (vezi fig. 16.1a şi 16.1b).

Scanned with OKEN Scanner

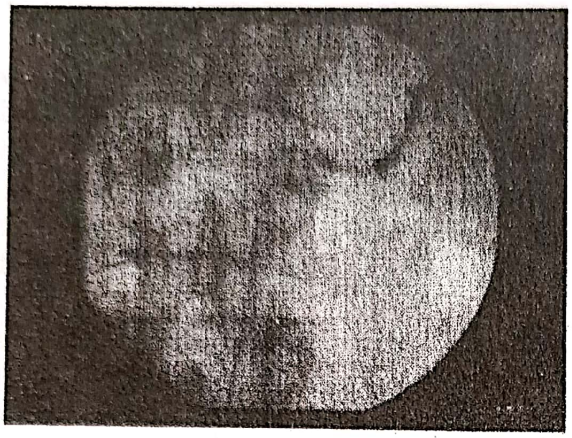


Fig. 16.1a. Stenoza arterei renale stângi.

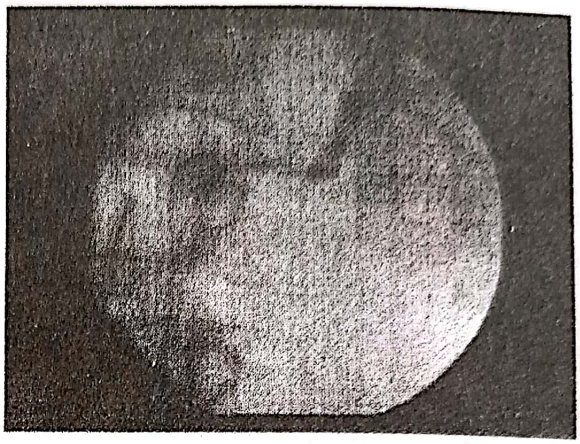


Fig. 16.1.b. Aspect post angioplastie percutană transluminală.

Examinat din nou la 5 luni după dilatație, creșterea treptată a valorilor tensionale până la 180/100 mmHg ne-a făcut să decidem repeterea angiografiei (fig. 16.2a) și redilatarea stenozei restante cu montare de stent cu rezultat angiografic foarte bun postprocedură (fig 16.2b).

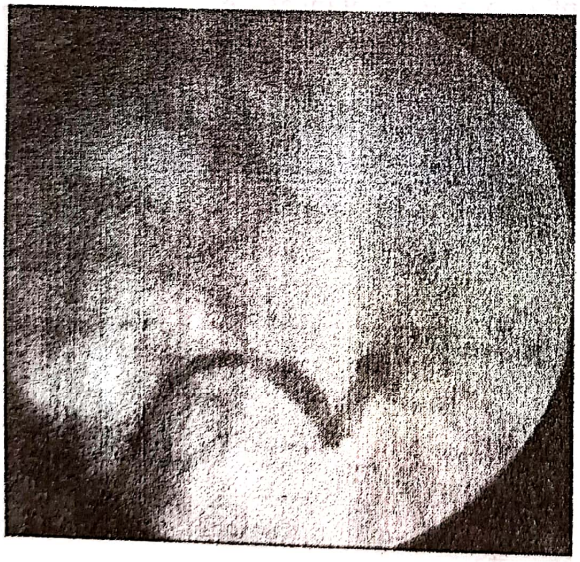


Fig. 16.2a. Evidențiere angiografică a stenozei restante.

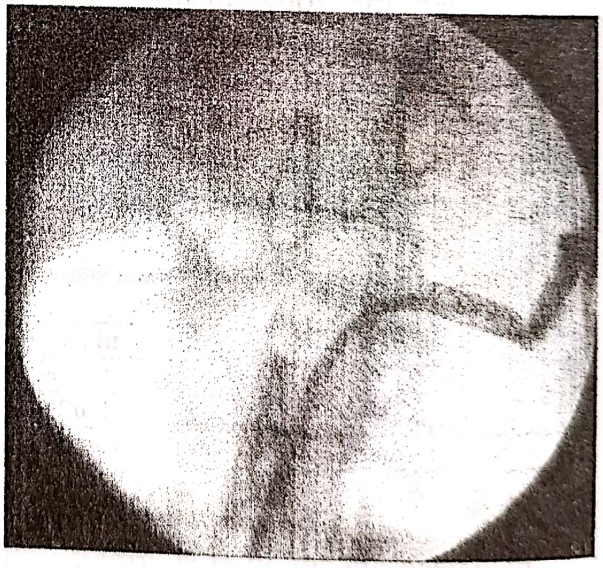


Fig. 16.2b. Angioplastia stenozei restante cu montare de stent.

Observația nr. 2

Prezentăm cazul H. Maria de 69 ani, agricultoare din județul Iași. Prima internare în ianuarie 2003 pentru:

- dispnee cu ortopnee;
- tuse cu expectorație albă, mucoasă;
- palpitații.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre antecedentele bolnavei menționăm ca importante: ambii părinți cu moarte subită sub vârsta de 65 ani, o soră de 82 ani hipertensivă.

Așa cum am menționat, bolnava este la prima internare în spital (la 69 ani). Își aduce vag aminte că la 28 de ani, în timpul unei sarcini i s-a spus că prezintă o TA (sistolică !) de 200 mmHg. Nașterea a fost normală, iar bolnava ulterior nu a mai urmărit valorile TA. În ultimul an remarcă dispnee la eforturi fizice mari. În ziua internării, după un efort fizic mai important apare o dispnee progresivă, apoi tuse cu expectorație seroasă. La 2 ore după debutul simptomelor vine în Unitatea de Primire Urgențe a spitalului în edem pulmonar acut cu TA 240/130 mm Hg, alură ventriculară 100 /min (în ritm sinusal cu extrasistole ventriculare). Este tratată clasic în UPU obținându-se o echilibrare hemodinamică satisfăcătoare.

Internată în clinică, examenul fizic pune în evidență:

- bolnavă normostenică, normoponderală (IMC = 28 Kg/m^2);
- suflu sistolic apexo-axilar III /VI;
- suflu sistolic în focarul aortei cu iradiere în ambele artere carotide;
- suflu sistolic abdominal (aortic? pe ambele artere renale?);
- TA 190/100 mmHg, puls 80 /min;
- artere periferice pulsatile.

Investigațiile paraclinice efectuate la început au vizat două aspecte:

- bilanțul funcțional al HTA;
- răsunetul HTA asupra cordului.

Investigațiile efectuate arată:

- ecocardiografie – calcificare de inel valvular mitral, valvă aortică ecodensă, calcificată, cu gradient VS-Ao de 17 mm Hg (gradient cu semnificație redusă); VS 60 mm, AS 66/76 mm, SIV 15 mm, PLVS (peretele liber al VS) 13 mm; concluzia examenului: hipertrofie ventriculară stângă concentrică, VS dilatat, la fel AS.
- examenul FO (KWB) stadiul II de angiopatie retiniană până la un punct greu de deosebit de modificările de fizioscleroză.
- radiografie toracică cu ICT 0,50 şi calcificarea butonului aortic
- electrocardiograma confirmă existența HVS prin criteriile de amplitudine a complexelor QRS (fig. 16.3).

În cadrul bilanțului funcțional şi nu numai am apelat şi la alte investigații:

- uree 51 mg%, creatinină 1,3 mg%, examen de urină normal, deci funcția renală modificată la limită;
- colesterol 250 mg%, HDL 53mg%, LDL 175 mg%, glicemie 104 mg%;
- Na^+ 148 mEq/l; K^+ 4,2 mEq/l (în limite normale);
- un grad uşor de anemie hipocromă Hb 11 g%, Ht 30%;
- ecografia abdominală - ne arată o aortă abdominală ateromaroasă cu depozite calcare, RD 75 mm în axul lung, iar RS 105 mm, ambii cu ecostructură normală.

Scanned with OKEN Scanner

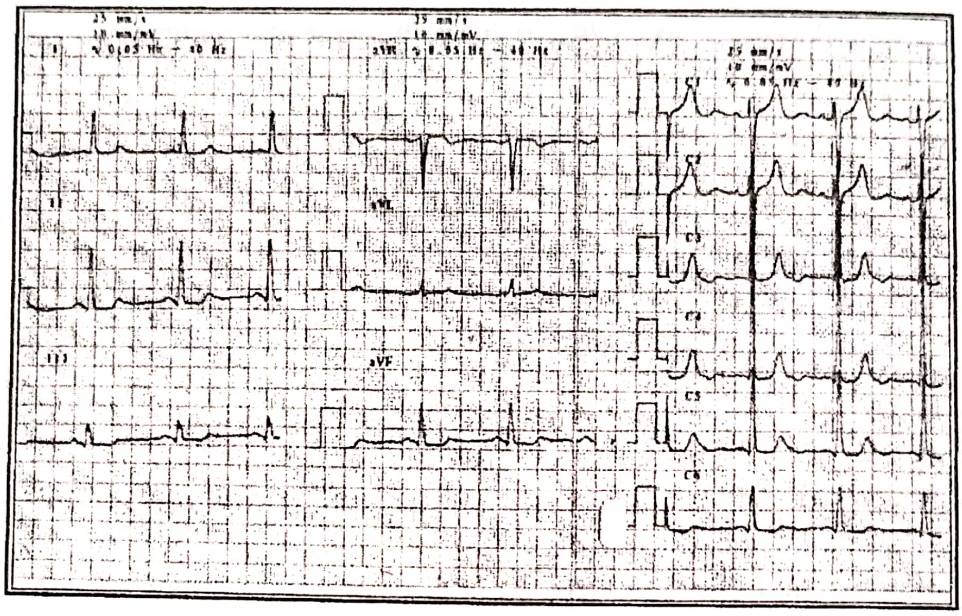


Fig.16.3. ECG - HVS prin criteriile de amplitudine a complexelor QRS

Cu diagnosticul (de etapă!) de:

- *HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENŢIALĂ (III)*
- *EDEM PULMONAR ACUT*

bolnava este supusă tratamentului antihipertensiv care a constat din: enalapril 20 mg /zi, ulterior fiind asociată felodipina 10 mg /zi.

La externare TA 145/80 mmHg, fără semne clinice de insuficienţă ventriculară stângă.

În luna aprilie 2003 bolnava se reinternează venind ca urgenţă. Reamintim că prima internare a fost în urmă cu trei luni.

Motivele internării de data aceasta au fost:

- edem pulmonar acut clasic;
- TA 240/120 mmHg;
- durere toracică anterioară de tip anginos (fără modificări suplimentare ECG şi fără modificări enzimatice).

Remarcăm în cursul acestei internări

- valorile constant crescute ale TA peste 180/110 mmHg necontrolate de medicaţia antihipertensivă prescrisă în spital (aceeaşi ca în ambulator);
- mai multe episoade de dispnee paroxistică precipitate de creşterea TA până la 240/120 mmHg.

Dintre investigaţiile efectuate, menţionăm următoarele:

- uree 100 mg%;
- creatinină 3,15 mg%;

Scanned with OKEN Scanner

- microalbuminurie cu rare hematii în sediment;
- Hb 10 g%, Ht 28%.

La acest moment al analizei bolnavului, se iau în discuție două aspecte:

1. degradarea funcției renale, în legătură posibilă cu administrarea de IECA, motiv pentru care este înlocuit în tratament cu nebivolol 10 mg /zi.

2. efectuarea unui bilanț etiologic pentru excluderea unei forme de hipertensiune arterială secundară, aspect neglijat la prima internare, motivele fiind:

- vârsta;
- răspunsul inițial bun la medicația antihipertensivă;
- antecedente familiale importante de hipertensiune arterială.

În efectuarea bilanțului etiologic sunt de discutat următoarele elemente:

1. caracterul oarecum refractar al HTA, cu valori mari, greu controlate terapeutic;

2. inegalitatea dimensiunilor celor doi rinichi la examenul ecografic (RD < RS cu 30 mm);

3. însăși apariția unei insuficiențe renale în cursul tratamentului cu IECA.

În fața acestor dovezi (unele vechi dar altfel interpretate) se emite ipoteza de diagnostic de:

- *HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ SECUNDARĂ RENOVASCULARĂ.*

Se efectuează angiografia renală (aortografie joasă - lombară și arteriografie renală selectivă stângă).

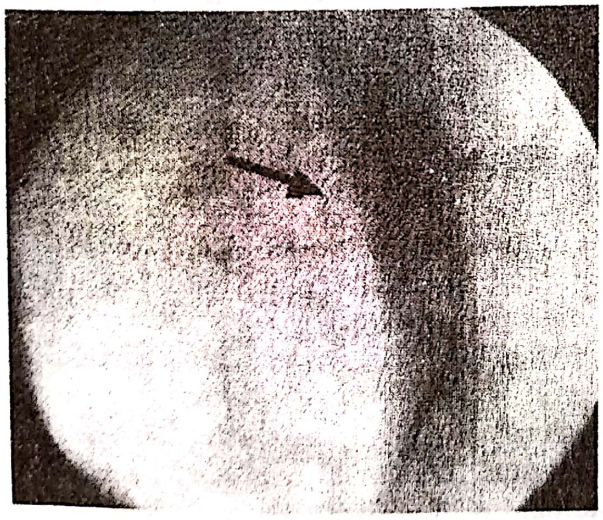


Fig. 16.4a. Tromboză de arteră renală dreaptă.

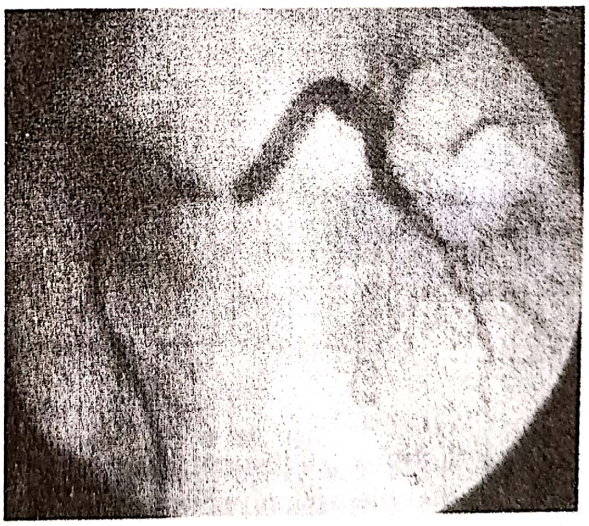


Fig. 16.4b. Stenoză strânsă, de tip ateromatos, situată la 5-6 mm după originea arterei renale stângi din aortă.

Scanned with OKEN Scanner

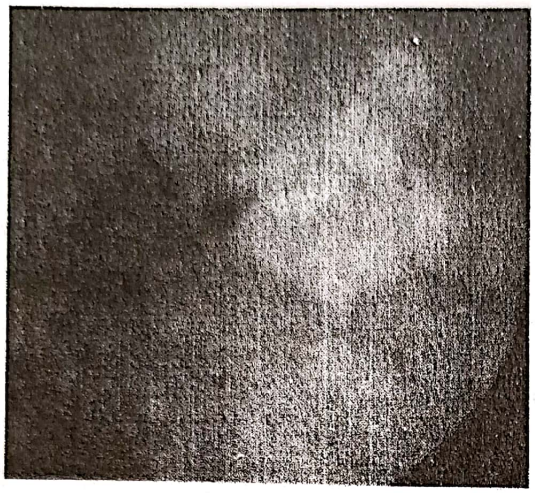


Fig. 16.5a. Amgioplastie transluminală. Gonflarea inițială a balonului cu stentul montat, balon așezat bine, "călare pe stenoză" cu apariția indentației caracteristice.

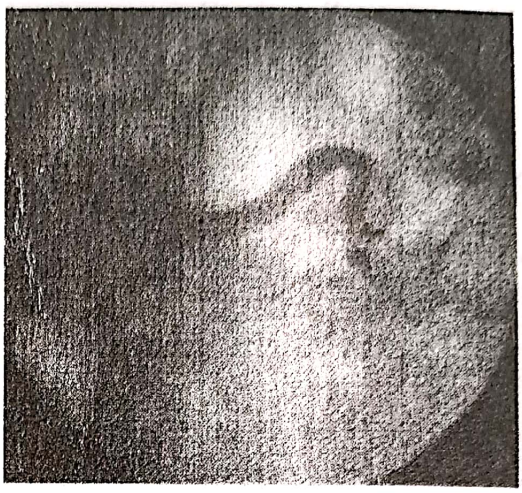


Fig. 16.5b. După montarea stentului - control angiografic.

Aceste două injectări (fig. 16.4a și 16.4b) au pus în evidență o tromboză de arteră renală dreaptă și o stenoză strânsă, de tip ateromatos, situată la 5-6 mm după originea arterei renale stângi din aortă. Circulație intrarenală stângă normală, parenchimograma dreaptă absentă.

Apreciem că pacienta este o bolnavă cu risc operator mare (vârsta, suferințe vasculare, insuficiența renală cronică și valorile tensionale greu de controlat) și ne decidem pentru efectuarea unei angioplastii cu balon a arterei renale stângi, cu implantare de stent (fig. 16.5a și 16.5b). Se observă în imaginea 16.5a momentul gonflării inițiale a balonului cu stentul montat, balon așezat bine, "călare pe stenoză" cu apariția indentației caracteristice, iar în fig. 16.5b controlul angiografic postprocedură cu rezultat foarte bun.

În următoarele două săptămâni de supraveghere atentă a bolnavei remarcăm:

- uree 63 mg%;
- creatinină 1,67 mg%;
- TA 140-150 /90-95 mmHg.

Am asociat procedurii de angioplastie, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale reziduale:

- Indapamidă SR 1,5 mg /zi;
- Felodipină 20 mg /zi.

Problema anemiei hipocrome a fost elucidată prin evidențierea unei polipoze colice (polipi mici și numeroși de 1,5-2 mm, pe mucoasa colonului transvers și descendent). Gastroenterologul opiniază pentru supraveghere periodică prin colonoscopie.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, diagnosticul final al pacientei a fost:

- *STENOZĂ DE ARTERĂ RENALĂ STÂNGĂ*
- *ANGIOPLASTIE TRANSLUMINALĂ PERCUTANĂ CU MONTARE DE STENT*
- *TROMBOZĂ DE ARTERĂ RENALĂ DREAPTĂ*
- *HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ SECUNDARĂ*
- *INSUFICIENŢĂ RENALĂ CRONICĂ*
- *ANEMIE HIPOCROMĂ FERIPRIVĂ*
- *POLIPOZĂ COLICĂ.*

Comentarii

Privind în urmă la expunerea cazului ne dăm seama că în final au rămas câteva întrebări la care nu s-a putut răspunde:

1. Se poate face o legătură între stenoza de arteră renală stângă (sau leziuni arteriale bilaterale) şi valorile tensionale crescute afirmate la vârsta de 28 de ani ?

Încercând să comentăm această întrebare cred că ne-ar ajuta foarte mult în a respinge această ipoteză, aspectul angiografic al leziunilor arterelor renale: tromboză cu aspect de "bont arterial în cioc de pasăre" sau "flaut" de partea dreaptă şi aspect de stenoză "în pâlnie" simetrică, aproape de emergenţa din aortă, ambele leziuni fiind foarte caracteristice pentru leziunile ateromatoase ale arterei renale.

2. Există de fapt un mecanism renovascular supraadăugat la o hipertensiune arterială esenţială ignorată de-a lungul anilor ?

Este o ipoteză posibil plauzibilă, fiind cunoscută importanţa HTA ca factor de risc cardiovascular şi ca factor care accelerează apariţia şi evoluţia aterosclerozei, inclusiv scleroza arterelor renale. Lipsa completă a informaţiilor pe care bolnava le furnizează ne face să rămânem la stadiul de ipoteză.

3. Degradarea rapidă a funcţiei renale (în 3 luni) concomitent cu agravarea HTA (care devine necontrolată sub medicaţie) este consecinţa tratamentului cu IECA la o pacientă cu HTA renovasculară bilaterală, sau de fapt semnifică momentul instalării trombozei arterei renale drepte ?

Deteriorarea rapidă a funcţiei renale poate fi pusă pe seama tratamentului cu IECA la o bolnavă cu leziuni vasculare multiple, inclusiv leziuni severe bilaterale ale arterei renale. Faptul că la prima internare, când funcţia renală era în limite normale exista deja o diferenţă semnificativă de dimensiuni a rinichilor (mai mare de 20 mm) ne face să credem că tromboza arterei renale drepte este mai veche.

Concluzii

1. Mecanismul renovascular al unei hipertensiuni arteriale poate fi întâlnit la orice vârstă, inclusiv la vârstele înaintate (Kaplan N. 2002)

2. Această afirmaţie destul de categorică va trebui avută în vedere ori de câte ori întâlnim la pacienţi:

- valori tensionale crescute care devin rezistente la tratamente convenţionale;

Scanned with OKEN Scanner

- prezenţa de sufluri abdominale (pe aortă şi /sau arterele renale);
- degradarea funcţiei renale în cursul unui tratament cu IECA;
- diferenţa de dimensiuni RD versus RS la care se adaugă hipertensiune arterială, în special de tip sistolo-diastolică.

Bibliografie

1. Anderson CA, Hansen KJ, Benjamin. Renal artery fibromuscular dysplasia: results of current surgical therapy. J Vasc Surg 1995; 22: 207-216.
2. Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. Nephron 1997; 75: 373-383.
3. Blaufox MD, Middleton ML, Bongiovanni J, Davis BR. Cost efficacy of the diagnosis and therapy of renovascular hypertension. J Nucl Med 1996; 37: 171-177.
4. Bonelli FS, Mc Ruzik MA, Textor FC. Renal artery angioplasty. Technical results and clinical outcome in 320 patients. Mayo Clin Proc 1995; 70: 1041-1052.
5. Gruntzig A, Kuhlman U, Vetter W. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal artery stenosis. Lancet 1978; 1: 801-802.
6. Koomans H, Beutler J, Van de Ven P, Mali W. Detection of severe bilateral renovascular disease by ACEI-induced renal dysfunction (abstract). Am J Hypertens 1997; 10 (part 2): 217A.
7. Kaplan NM. Clinical hypertension. Williams and Wilkins 2002: 301-321.
8. Mancia G, Chalmer J, Julius S et al. Manual of hypertension. Churchill Livingstone 2002: 187-201.
9. Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension: state of the art 1992. Ann Intern Med 1992; 117: 845-853.
10. Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of renovascular hypertension. Hypertension 1991; 17: 707-719.
11. Messina LM, Zelenock CB, Yao KA, Stanley JC. Renal revascularization for recurrent pulmonary edema in patients with poorly controlled hypertension and renal insufficiency: a distinct subgroup of patients with arteriosclerotic renal artery occlusive disease. J Vasc Surg 1992; 15: 73-82.
12. Nahman NS Jr, Mania P, Hernandez RA Jr. Renal artery pressure gradients in patients with angiographic evidence of atherosclerotic renal artery stenosis. Am J Kidney Dis 1994; 24: 695-699.
13. Rimner JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. Ann Intern Med 1993; 118: 712-719.
14. Rosenthal T. Drug therapy of renovascular hypertension. Drugs 1993; 45: 895-909.
15. Van de ven PJG, Beutler JJ, Kaatee R. Trnasluminal vascular stent for ostial atherosclerotic renal artery stenosis. Lancet 1995; 346: 672-674.
16. Vaughn ED Jr. Renovascular hypertension. Kidney Int 1985; 27: 811-827.
17. Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL. Hypertension. Mc Grow-Hill 2001.

Scanned with OKEN Scanner

17 TROMBOZA DE BY-PASS ILIO-FEMURAL - TROMBOLIZA IN SITU

MD Datcu, A. Petriş

Pacientul MN, de sex masculin în vârstă de 64 ani, consumator cronic de etanol (>80 g/zi), fumător a 20 ţigarete/zi, timp de 40 ani se internează în septembrie 1995 pentru claudicaţie intermitentă şi reducerea progresivă a perimetrului de mers (5-10 m în momentul internării). Antecedente heredo-colaterale: nesemnificative.

Dintre antecedentele personale sunt de menţionat: diagnosticul de ulcer duodenal (la 55 ani), un by-pass femuro-popliteu drept efectuat în acelaşi an. Cu 2 luni înaintea actualei internări s-a practicat by-passul ilio-femural drept (proteza din PTFE) şi amputaţia antepiciorului drept.

Bolnavul instalează cu 24 de ore înainte de internare un sindrom de ischemie acută la nivelul membrului inferior drept. Anamneza şi examenul fizic evidenţiază la acest nivel simptomele şi semnele ischemiei acute: durere, paloare, parestezii, hipotermie, absenţa pulsului. Oscilometria a evidenţiat valori de 0 unităţi Pachon la nivelul ambelor coapse. Chirurgul vascular care intervenise iniţial a direcţionat în urgenţă cazul spre Laboratorul de Cardiologie Intervenţională al clinicii pentru efectuarea arteriografiei pe baza căreia să se stabilească ulterior conduita terapeutică.

Arteriografia membrelor inferioare a fost realizată prin tehnica Seldinger utilizând abordul controlateral (pe calea arterei femurale comune stângi) evitând astfel puncţionarea pontajului arterial. De remarcat unghiul ascuţit realizat de către emergenţa arterelor iliace ceea ce constituie deseori un obstacol în tentativele de a ajunge printr-un abord controlateral la sectorul arterial de permeabilizat. Se pun în evidenţă bifurcaţia aorto-iliacă şi artera iliacă comună dreaptă permeabile dar şi absenţa arterei iliace interne drepte şi a pontajului arterial ileo-femural drept. Angiografic nu a putut fi pus în evidenţă capătul distal al obstrucţiei. Întrucât în teritoriul vascular respectiv se intervenise recent şi patul vascular distal nu a putut fi evidenţiat angiografic s-a decis intraprocedural că acest caz de ocluzie arterială acută are indicaţie de tromboliză intra-arterială.

Procedura s-a desfăşurat în modul următor:

- s-a stabilit că pacientul nu prezintă contraindicaţii ale tratamentului trombolitic (acesta prezenta ulcer duodenal în antecedente dar fără hemoragii gastro-intestinale în ultimele 10 zile);

Scanned with OKEN Scanner

- determinările de rutină (fibrinogen, trombocite, ureea şi creatinina serice) efectuate la internare au evidenţiat valori normale ale acestor parametri;
- cateterul 7F introdus controlateral prin care s-a realizat angiografia iniţială a fost condus astfel încât vârful său să ajungă în vecinătatea sediului ocluziei;
- s-au injectat manual intra-arterial (în acea perioadă nefiind disponibilă în clinică o pompă de injecţie pentru artere) 125.000 ui streptokinază (Kabikinase®) în 3 ore, cu supraveghere clinică permanentă a pacientului;
- la încheierea administrării tromboliticului s-a realizat angiografia de control;
- o bună compresiune locală a evitat apariţia hematomului la sediul puncţiei arteriale (în aceste situaţii eventual se poate adăuga deasupra feşei un săculeţ cu nisip), importantă fiind şi imobilizarea la pat 6-8 ore şi o bună hidratare a pacientului care să-i asigure o diureză adecvată;
- tratamentul trombolitic cu streptokinază a fost urmat de către administarea de heparină 1000 ui/h 48 ore.

Nu s-au înregistrat incidente în cursul tratamentului trombolitic practicat.

Evaluarea rezultatelor obţinute s-a efectuat:

Clinic: ameliorarea simptomatologiei post-tromboliză, evidenţierea prin palpare a reapariţiei pulsului la nivelul extremităţii distale a by-pass-ului;

Oscilometric: modificarea de la 0 la 3.5 – 1.5 unităţi Pachon la nivelul coapsei, respectiv a 1/3 superioare a gambei drepte;

Angiografic: evidenţierea dezobstrucţiei complete a pontajului ileofemural drept.

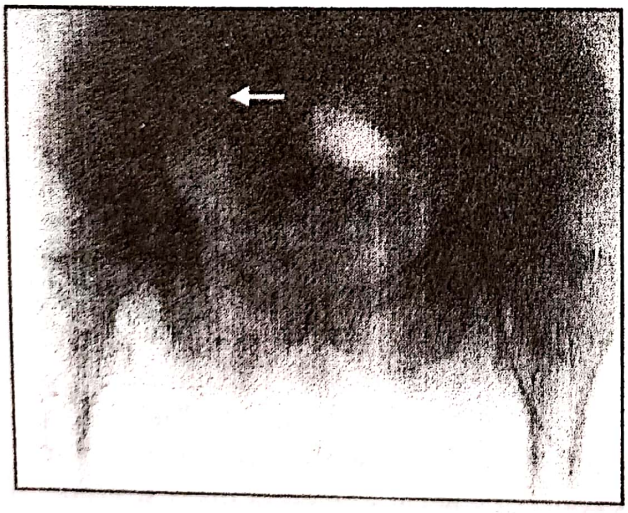


Fig. 17.3. Arteriografie pre-tromboliză. Arteriografie realizată prin tehnica Seldinger, abord pe calea arterei femurale comune stângi. Absenţa arterei iliace interne drepte şi a pontajului arterial ileo-femural drept. Angiografic nu a putut fi pus în evidenţă capătul distal al obstrucţiei.

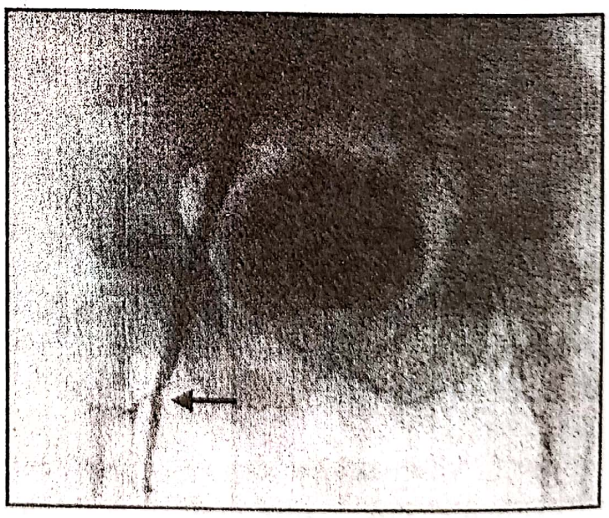


Fig. 17.4. Arteriografie post-tromboliză. S-a realizat dezobstrucţia completă a pontajului ileofemural drept. De remarcat stenoza de la nivelul extremităţii distale de inserţie a pontajului, datorită căreia a survenit trombozarea în timp a acestuia.

Scanned with OKEN Scanner

Caracteristice pentru imaginea angiografică a unui by-pass arterial sunt absenţa circulaţiei colaterale şi aspectul neted al pereţilor pontajului. S-a remarcat stenoza prezentă la nivelul capătului distal de inserţie a pontajului, datorită căreia a survenit trombozarea în timp a acestuia. S-a retrimis pacientul în clinica de chirurgie cardio-vasculară pentru îndepărtarea stenozei distale a pontajului. Evoluţie bună postoperatorie cu păstrarea permeabilităţii by-pass-ului.

Cazul ilustrează atât una dintre situaţiile în care tromboliza intra-arterială cu streptokinază este indicată cât şi ceea ce poate obţine aplicarea unui asemenea tratament.

Pornind de la observaţia de mai sus se vor trece în revistă următoarele subiecte:

1. Diagnosticul şi gradele de gravitate ale sindromului de ischemie arterială acută;
2. Riscul trombogen în cazul protezelor vasculare;

Tratamentul trombolitic în tromboza de proteză vasculară - stadiul actual.

1. Diagnosticul, clasificarea şi gradele de gravitate ale sindromului de ischemie arterială acută

Pacientul prezentat, vechi vascular, s-a adresat serviciului medical la două zile de la debutul sindromului de ischemie arterială acută. Această întârziere relativă impune o reconsiderare a activităţii de educare a acestor pacienţi pentru o prezentare cât mai precoce la medic în cazul apariţiei unor astfel de evenimente vasculare.

Obstrucţia arterială acută este diagnosticată prin prezenţa următoarelor elemente clinice (tabel 17.1):

Tabel 17.1. Obstrucţia arterială acută (cei 6 "P").

• *Pulseless* (puls absent)
• *Pain* (durere)
• *Pallor* (paloare)
• *Paraesthesia* (parestezii)
• *Paralysis* (paralizie)
• *Perished (coldness)* (hipotermie)

Clasificarea ischemiei arteriale acute în cele 3 stadii (tabelul 2) se bazează pe datele clinice şi examinarea Doppler vascular (nedisponibil în cazul prezentat)[3,28].

Elementele clinice de gravitate ale ischemiei acute sunt: abolirea sensibilităţii tactile; paralizie ischemică; rigiditatea musculară; contractura musculară involuntară; asocierea trombozei venoase; cianoza tegumentelor care nu dispare la presiune; crepitaţiile gazoase. Un sindrom toxic generalizat în prezenţa unei ischemii arteriale sugerează ischemia arterială acută sau embolia cu cristale de colesterol.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 17.2. Ischemia arterială acută - clasificare -SVS/ISCVS.

Categorie	Descriere	Întoarcere capilară	Forţă musculară	Afectarea senzoriului	Doppler arterial	Doppler venos
• Membrul inferior viabil	• nu există o ameninţare imediată;	intactă;	nemodificată	nu;	audibil (la gleznă > 30 mmHg	audibil;
• Viabilitate ameninţată	• salvare în condiţiile unui tratament prompt;	intactă/ lentă;	scăzută parţial;	medie (incompletă);	inaudibil;	audibil;
• Modificări ireversibile	• pierdere majoră de ţesut, amputaţie în perspectivă.	absentă - marmorare.	alterare profundă (paralizie, muşchi rigizi).	profundă (anestezie).	inaudibil.	inaudibil.

Pacientul prezentat se încadra în condiţia viabilităţii ameninţate a membrului inferior drept prin tromboza by-pass-ului ilio-femural.

2. Riscul trombogen în cazul protezelor vasculare

Caracteristicile unei proteze arteriale ideale au fost formulate în 1953. Aceasta trebuie[16,26]:

- să fie disponibilă într-o mare varietate de dimensiuni şi lungimi;
- să fie durabilă pe termen lung la om, non-reactivă, fără efecte locale toxice sau alergice;
- să fie elastică, să prezinte pliabilitate, să fie uşor de suturat, fără să se franjureze la capete, fără tendinţă la deformare (*kinking*) la punctele de flexie;
- cu lumen neted, fără efect/ minim traumatic pentru elementele figurate sanguine, rezistentă la infecţie şi nontrombogenică;
- să poată fi sterilizată în mod repetat;
- să aibe un preţ rezonabil.

Din păcate, aceste substitute vasculare nu reuşesc să întrunească încă toate aceste caracteristici:

- protezele sintetice sunt puţin rezistente la infecţii;
- grefele biologice sunt expuse unui risc non-neglijabil de deteriorare;
- suprafaţa grefoanelor este trombogenă (această tromboreactivitate depinde de interacţiunea a trei factori: caracteristicile fizico-chimice ale suprafeţei endoluminale, proprietăţile mecanice ale grefei şi prezenţa sau nu a unui strat endotelial intraluminal de acoperire)[26].

În general, se consideră[18,26] că toate materialele sintetice actualmente disponibile sunt trombogene. Studiile efectuate cu plachete marcate cu indiu 111 (Goldman şi colab, 1982)[26] nu au evidenţiat diferenţe semnificative între protezele din dacron şi cele din PTFE, dar aceste două materiale s-au dovedit a fi net mai trombogene decât grefonul din venă safenă, depunerea progresivă de fibrină la nivelul acestora fiind atribuită lipsei lor de complianţă ceea ce nu le permite să-şi

Scanned with OKEN Scanner

asigure o "autocurăţare" intimală. În plus, se pare că organismul uman prezintă caracteristica unică de a nu putea realiza endotelizarea suprafeţei protetice cu excepţia câtorva centimetri situaţi la locul de sutură vasculară. Ipoteza unei surse de re-endotelizare transparietală sau pornind de la celule circulante nu a fost încă evidenţiată la om ("însămânţarea" intraluminală înainte de protezare a materialului proteic cu celule endoteliale prelevate de la pacientul respectiv, se constituie astfel într-o idee de actualitate)[18].

În cazul pacientului prezentat s-a utilizat o proteză din politetrafluoroetilen expandat (PTFEe) care reprezintă un material non-textil, chimic inert, intens electronegativ şi hidrofob dar care este considerat a fi mult mai puţin trombogen decât alte materiale protetice. Totuşi, recent a fost evidenţiat un factor de trombogenicitate al PTFEe reprezentat de mici nuclei de gaz care pot forma neregularităţi la suprafaţa protezei şi care transformă interfaţa hemato-proteică într-o suprafaţă hemato-proteo-gazoasă capabilă să denatureze proteinele plasmatice şi să activeze plachetele şi factorii de coagulare (Ritter EF et al, Bensen CV et al)[26]. S-a dovedit şi faptul că protezele din PTFE cu pori mai mici de 22 μ oferă o patenţă mai bună pe termen lung decât cele cu pori mai mari[12], dar un dezavantaj al microporozităţii protezelor din PTFE îl constituie faptul că acesta nu permite obţinerea unui semnal Doppler adecvat la nivelul pontajului în cele câteva zile post-protezare făcând dificilă detectarea precoce a trombozei intraluminale[3,12].

3. Tratamentul trombolitic în tromboza de proteză vasculară - stadiul actual.

Apariţia ocluziei arteriale acute va trebui întotdeauna percepută ca o urgenţă medico-chirurgicală. Strategia terapeutică este redată în fig. 17.5 (după Ch. Boissier, 1995)[2]:

Heparinoterapia iniţială întârzie extinderea trombozei arteriale în amonte şi în aval, tromboza venoasă care survine secundar după 6 ore (vasoplegie) şi acţionează asupra eventulelor surselor embolice.

Revenind la cazul prezentat, se ştie că este dificilă o reintervenţie chirurgicală pe un segment arterial pe care s-a intervenit anterior, cu atât mai mult cu cât capătul distal al pontajului nu a putut fi pus în evidenţă[4,19]. Tratamentul trombolitic, definit ca disoluţia tromboembolilor indusă sau accelerată enzimatic[15,16] oferă perspective noi în arteriopatiile obliterante periferice: poate îndepărta trombul fără intervenţie chirugicală, pune în evidenţă cauza obstrucţiei arteriale şi pregăteşte terenul pentru intervenţia angioplastică sau chirurgicală (Walker şi Giddings, 1985)[7,27].

Principalele caracteristici ale metodei au fost sintetizate de Hess et al (1982) în prima serie importantă: se folosesc doze mici de trombolitic reducând riscul hemoragic, se obţine o eficienţă crescută a lizei prin administrarea directă a tromboliticului în tromb, prezenţa cateterului în arteră pentru o perioadă scurtă de timp (3 ore în cazul nostru) precum şi posibilitatea monitorizării continui a progresiei procedurii prin fluoroscopie[13].

Scanned with OKEN Scanner

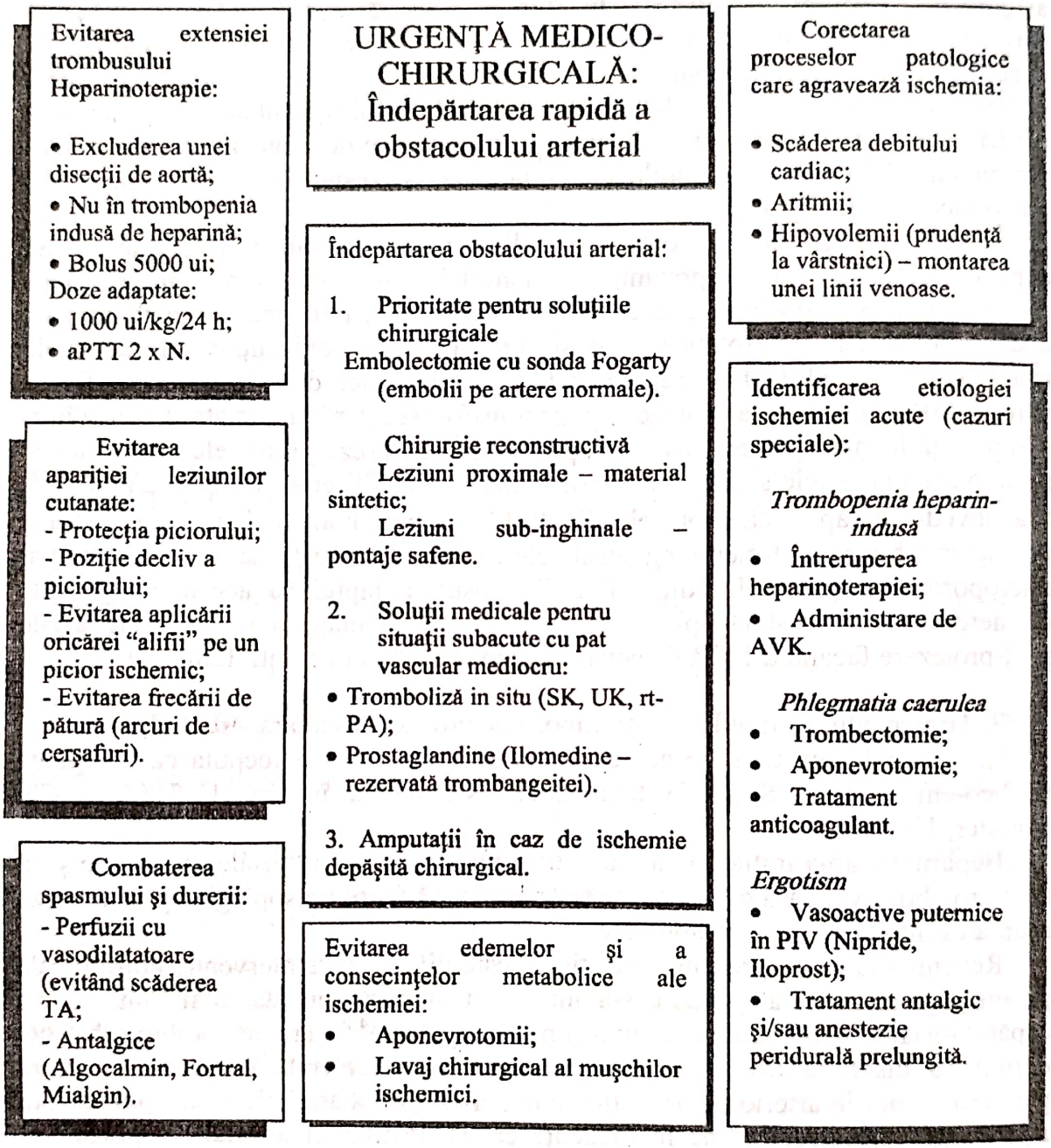


Fig. 17.5. Ischemia arterială acută - strategie terapeutică

Tromboliza intra-arterială (in situ) poate fi efectuată astfel[28]:

- infuzia prin cateter: a. *nonselectiv* (cateter poziţionat proximal de vasul ocluzionat); b. *selectiv* (vârful cateterului este poziţionat în artera ocluzionată proximal de tromb);
- infuzia intratromb – agentul fibrinolitic este administrat printr-un cateter introdus în tromb.

Scanned with OKEN Scanner

- "bolus" intratromb sau "*lacing*" – administrarea inițială intra-arterială a unei concentrații mari de agent litic pentru a satura trombul cu activator de plasminogen, agentul fiind eliberat pe întreaga lungime a trombului;
- tromboliza farmaco-mecanică - combinație între diverse metode de disociere mecanică a trombului și tromboliză (ex. *pulse-spray*, baloane multiorificiale etc)[25].

Este important de a efectua înaintea inițierii tratamentului trombolitic "testul de traversare a trombului cu firul-ghid" – dacă un fir ghid non-hidrofil trece prin trombul prospăt (sub 7 zile) tromboliza va avea succes în 85% din cazuri[28].

Administrarea agentului trombolitic se poate face:

- în trepte (tromboliza accelerată);
- continuu – cu un injectomat (metoda standard pentru infuzia pe cateter direct în tromb precedată sau nu de *lacing* intratrombus).
- gradat – cu modificarea periodică a dozei (dozele mari se administrează la început) permițând scurtarea duratei trombolizei in situ.
- cu forțare periodică (*pulse-spray*).

Dozele de trombolitic citate în literatură sunt variate și încă nu există un consens în această privință[5,8,11,28]. În cazul prezentat am administrat 125.000 ui de streptokinază în 3 ore.

Tabel 17.3. Tromboliza intra-arterială cu streptokinază. Scheme terapeutice raportate.

Administrare în trepte	SK	1000-3000 ui la fiecare 2, 3, 5-15 min;
Administrare continuă	SK	5000 ui/h (rareori cu doză inițială de încărcare de 20000-40000 ui în 20 min);
	SK	10000 ui/h.

Dozele altor agenți trombolitici utilizați curent în cazul afectărilor arteriale periferice sunt 0.5-1 mg/h pentru t-PA, 0.5-1 UI/h pentru r-PA și de 100.000-240.000 UI/h pentru urokinază. Totuși, încă nu a fost aprobată de către FDA utilizarea în acest scop a nici unui agent trombolitic[14].

Conduita ulterioară în acest caz trebuie să conțină obligator asigurarea unui tratament anticoagulant eficient și supravegherea strictă a gradului de conservare a permeabilității arteriale obținute prin terapia trombolitică. Există date[14] care susțin că este imprudent ca doza de heparină să depășească 500 UI/h și că valoarea aPTT nu va trebui să depășească 60 s.

Se considera că, în general protezele vasculare sunt mult mai ușor de dezobstruat decât vasele native deoarece acestea nu ar prezenta leziuni intrinseci.

Diverse serii comparative[7] evidențiază un succes precoce de 63.5% (45-88%) în cazul trombolizei arterelor native și de 61.6% pentru proteze (91% în cazul celor suprainghinale și 68% pentru protezele infrainghinale) iar pe termen lung o

Scanned with OKEN Scanner

permeabilitate de 71% (la 6 luni) şi 59% (la 18 luni) în cazul arterelor native faţă de 42.3-70% la 6 luni şi de 20-36.6% la 12 luni în cazul pontajelor arteriale. Gardiner et al afirmă o rată de succes de 65% în cazul obstrucţiilor de pontaje, totuşi alţi autori notifică rezultate dezastruoase, chiar descurajatoare (Lacroix, 1995) în asemenea situaţii[17] întrebându-se chiar dacă acest subiect mai merită să fie explorat. Sullivan et al (1991) recomanda ca în cazul trombozei grefoanelor venoase să se utilizeze tromboliza in situ în timp ce pontajele protetice să fie înlocuite iar Hye et al sugera ca grefoanele ineficiente să fie înlocuite în primul an de la intervenţie iar tromboliza să fie rezervată doar by-pass-urilor mai vechi de un an[24]. Gardiner et al (1989) raportau la 1 an o repermeabilizare primară de 86% la pacienţi cu tromboză de grefon care prezentau un factor etiologic corectabil şi de doar 37% la cei la care un astfel de factor etiolgic nu putea fi evidenţiat[24]. Factorii care determină reocluzia pontajului ar fi: prezenţa unui pat vascular distal sărac, eşecul angioplastiei, anomalii de coagulare. Căutarea unei anomalii de coagulare trebuie efectuată întotdeauna dacă apar ocluzii repetate ale pontajului sau dacă liza cu succes a grefei este urmată de reocluzia rapidă.

În cazul prezentat stenoza evidenţiată la nivelul capătului distal al by-pass-ului arterial constituie cu mare probabilitate cauza trombozării acestuia.

Un răspuns referitor la eficienţa tratamentului trombolitic în arterele membrelor inferioare a încercat să dea trei studii pe loturi mai mari[10]: studiul Rochester, studiul STILE (*The Surgery versus Thrombolysis for ischemia of the Lower Extremity*) şi studiul TOPAS (*The thrombolysis or Pheripheral Arterial Surgery*).

- Studiul Rochester (1994, urmărire 3 ani a 114 pacienţi trombolizaţi cu urokinază) a evidenţiat reducerea complicaţiilor cardiovasculare în grupul cu tromboliză, un rezultat similar al succeselor şi o reducere semnificativă a costului în acest lot.
- Studiul STILE (1994, 393 pacienţi, tratament cu urokinază sau rt-PA vs tratament chirurgical) indică faptul că cele două trombolitice utilizate sunt la fel de eficiente, că ischemia arterială acută (sub 14 zile) e cel mai bine tratată prin tratament trombolitic, rata de amputaţii find mai mare dacă se efectuează intervenţia chirurgicală imediată, aceasta din urmă fiind mai eficientă în cazurile cronice (> 14 zile de evoluţie). Arterele native prezintă un răspuns nesatisfăcător la tromboliză în schimb ocluzia de pontaj evoluează mult mai bine în urma acestui tratament decât în cazul unei intervenţii primare.
- Studiul TOPAS (1998, desfăşurat în două părţi – un lot de 213 pacienţi în studiul de stabilire a dozei optime de trombolitic şi un lot de 544 de pacienţi la care s-a comparat terapia cu r-UK versus intervenţie chirurgicală)[21,22,23] a stabilit că doza de urokinază recombinată de 4000 ui/min administrată timp de 4 ore, urmată de 200 ui/min pare a fi sigură şi eficientă, asigurând un succes similar cu intervenţia chirurgicală.

Scanned with OKEN Scanner

În *Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb Ischemia* (1998)[28] ocluzia by-pass-ului arterial periferic este subiectul a 3 recomandări care afirmă următoarele:

- Analog indicaţiilor revascularizaţiei chirurgicale, tromboliza in situ în cazul ocluziei grefonului de by-pass trebuie să fie rezervată pacienţilor care prezintă un risc crescut de a-şi pierde membrul inferior sau în cazurile selectate cu claudicaţie intermitentă (recomandarea 13).
- Pacienţii cu grefoane autologe sau protetice ocluzionate în primele 14 zile de la operaţia primară nu vor fi trataţi prin tromboliză in situ (recomandarea 14).
- Pacienţii cu ocluzia grefonului cu durata < 14 zile vor fi trataţi ca primă intenţie prin tromboliză in situ (recomandarea 15)

Utilizarea trombolizei intra-arteriale ca metodă iniţială de tratament al obstrucţiei de by-pass arterial a fost afirmată şi de recentul Consensus Transatlantic (*TransAtlantic Inter-Society Consensus*, 2000). Nehler et al[20] (2003) studiind evoluţia pacienţilor la care s-a aplicat tromboliza in situ ca metodă de dezobstrucţie a ocluziei de by-pass arterial (vechimea trombozei < 14 zile) constata o restaurare precoce a patenţei pontajului în 77% din cazuri care se reduce însă la 1 an, respectiv 5 ani de evoluţie la 32%, respectiv 19%. După o tromboliză eficientă rata de conservare a permeabilităţii obţinute a fost la 1 an comparabilă în cazul prezenţei sau nu a leziunilor reziduale (42% vs 45%).

Într-un studiu britanic (Hart W, Guest J, 1995; citat în referinţa 14) s-a constatat că şi din punct de vedere economic tromboliza intra-arterială are avantaje faţă de intervenţia chirurgicală care se traduc în reducerea costurilor estimate la 4.5 milioane £ în cazul trombolizei comparativ cu 63.9 milioane £ (cost anual) pentru chirurgie. Aceste costuri crescute sunt determinate de complicaţiile legate de intervenţie şi sunt mai mari la pacienţii vârstnici, de sex feminin, care prezentau ischemie critică sau afecţiuni coronariene drept comorbidităţi[14].

În concluzie, tratamentul trombolitic intra-arterial poate rezolva obstrucţii ale by-pass-urilor arterelor periferice, permiţând repermeabilizarea pontajului cu riscuri minime, lăsând de asemenea poarta deschisă pentru o eventuală abordare chirurgicală în caz de eşec.

Bibliografie

1. Blanshard KS, Hacking PM. Fibrinolytic therapy for infra-inguinal synthetic graft occlusions. Clinical Radiology 1990; 42: 269-273.
2. Boissier Ch, Barral X. L'ischemie aigue. În Boissier Ch, Guimot JL. Therapeutique en medicine vasculaire. Masson, Paris 1995.
3. Cato R, Kupinski AM. Graft assessment by duplex ultrasound scanning. J Vasc Techniques 1994; 18: 307-310.
4. Comerota AJ. Endovascular and surgical revascularization for patients with intermittent claudication. Am J CArdiol 2001;87: 34D-43D.
5. Cragg AH, Smith TP, Nakagawa N, Castaneda F, Kresowik TF, Sharp WJ, Shamma A, Berbaum KS. Two urokinase dose regimens in native arterial and graft occlusions: initial results of a prospective, randomized clinical trial. Radiology 1991; 178: 681-686.

Scanned with OKEN Scanner

6. MD Datcu, A. Petriş, D. Iliescu, Viviana Aursulesei, Angelica Ciauşu. Tromboliza intraarterială cu streptokinază la pacienţii cu ocluzii arteriale acute şi cronice. Al 37-lea Congres Naţional de Cardiologie, Sinaia 30 sept. – 3 oct. 1998.
7. Earnshaw JJ. Thrombolysis in acute limb ischemia. Am R Coll Surg Engl 1994; 76: 219-222.
8. Enon B, Reigner B, Lescalie F, L'Hoste P, Peret M, Chevalier JM. Fibrinolyse in situ des thromboses tardives des protheses sus-crurales. Ann Chir Vasc 1993; 7: 270-274.
9. Faggioli GL, Ricotta JJ. Traitement thrombolytique des occlusions arterielles des members inferieurs. Ann Chir Vasc 1993; 7: 297-302.
10. Greenberg R, Ouriel K. The role of thrombolitic therapy in the management of acute and chronic lower extremity ischemia. J Endovasc Ther 2000; 7: 72-77.
11. Guest P, Buckenham T. Thrombolysis of the occluded prosthetic graft with tissue-type plasminogen activator- technique, results and problems in 23 patients. Clinical Radiology 1992; 46: 381-386.
12. Gupta SK, Veith FJ, Ascer E, Wengerter KR. Expanded polytetrafluoroethylene vascular grafts. În Rutherford RB (sub. red.). Vascular surgery (vol. II). Saunders Company Philadephia 1989.
13. Hess H, Ingrish H, Mietaschk A, Rath H. Local low-dose thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusions. N Engl J Med 1982; 307: 1627-1630.
14. Hofmann LV, Johnson MH. A comparative analysis of clinical outcome and costs of fibrinolytic agents used to treat peripheral vascular disease. Clinician 2000; 20: 1-24.
15. Kanderpa K, Chopra PS, Aruny JE, Polak JF, Donaldson MC, Whittemore AD, Mannick JA, Goldhaber SZ, Meyerrovitz MF. Intraarterial thrombolysis of lower extremity occlusions: prospective, randomized comparison of forced periodic infusion and conventional slow continuous infusion. Radiology 1993; 188: 861-867.
16. Kempczinski RF. Vascular grafts – an overview. În Rutherford RB (sub. red.). Vascular surgery (vol. II). Saunders Company Philadephia 1989.
17. Lacroix H, Nevelsteen A, Verheyen L, Stock L, Wilms G, Verhaeugue R. Local thrombolysis for occluded arterial grafts: is the yield worth the effort? în Hordch S, Claeys L. Critical limb ischemia. Diagnostic and treatment: an interdisciplinary approach. Darmstadt, Steinkopf 1995; 215-217.
18. Lamont PM. Prosthetic graft failure. Cardiovascular Surgery 1999; 7: 479-480.
19. McCall J, Gleeson FV, McGann G, Dawson K, Platts AD, Hamilton G. Thrombolysis in high risk patients. Clinical Radiology 1992; 45: 298-301.
20. Nehler MR, Mueller RJ, McLafferty RB, Johnson SP, Nussbaum JD, Mattos MA, Whitchill TA, Esler AL, Hodgson KJ, Krupski WC. Outcome of catheter-directed thrombolysis for lower extremity arterial bypass occlusion. J Vasc Surg 2003; 37: 72-78.
21. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusions of the legs. N Engl J Med 1998; 338: 1105-1111.
22. Ouriel K. Veith FJ, Sasahara AA. Thrombolysis or peripheral arterial surgery : phase I results. TOPAS investigators. J Vasc Surg 1996; 23: 64-73.
23. Porter JM. Thrombolysis for acute arterial occlusion of the legs. N Engl J Med 1998; 338: 1148-1150.
24. Rickard MJFX, Fisher CM, Soong CV, Hardman DTA, Lane RJ, Appleberg M. Limitations of intra-arterial thrombolysis. Cardiovascular Surgery 1997; 5: 634-640.
25. Valji K, Bookstein JJ, Roberts AC, Sanchez RB. Occluded peripheral arteries and bypass grafts: lytic stagnation as a end point for pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis. Radiology 1993; 188: 389-394.
26. Walden R. Thrombogenicite des greffes arterielles. În Kieffer E. (sub red.). Les lesions occlusives aorto-iliaques chroniques. Ed. AERCV Paris 1991.
27. Walker WJ, Giddings AEB. Thrombolysis – a challenge for radiologists and surgeons. Clinical Radiology 1990; 41: 299-300.
28. Working Party on Thrombolysis in the management of limb ischemia. Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion – a consensus document. Am J Cardiol 1998; 81: 207-218.

Scanned with OKEN Scanner

18 FLEBOTROMBOZA SUBCLAVIO - AXILARA DREAPTA "DE EFORT"

Mihai Dan Datcu, Ion Fermeşanu, Viviana Aursulesei

Vă prezentăm cazul unui tânăr de 22 ani (R.M.-O, f.o. 38665/1349 din octombrie 2002) care remarcă apariţia de aproximativ două săptămâni, în urma unui efort fizic prelungit şi intens (a spart şi cărat lemne în gospodărie) apariţia unui edem important al membrului superior drept, însoţit de cianoză locală, durere în axilă şi în membrul superior şi impotenţă funcţională.

Aceste simptome au apărut brusc, în plină sănătate aparentă, fără ca nimic din antecedente să sugereze un fir călăuzitor.

La examenul fizic remarcăm o diferenţă de circumferinţă la braţ de 7 cm (33 cm la braţul drept şi 26 cm la braţul stâng) şi la antebraţ de 6 cm (32 cm la antebraţul drept şi 26 cm la antebraţul stâng). Membrul superior drept este tumefiat, edematiat, dureros, cianotic, cald şi schiţează circulaţie colaterală superficială de tip venos. Această reţea superficială nu depăşeşte linia mediană (mijlocul sternului). La palparea atentă şi insistentă în axila dreaptă se poate individualiza un ganglion (mic grup ganglionar ?) moale, nedureros, mobil, cu dimensiuni de aproximativ 2/1 cm.

În această etapă avem două ipoteze de lucru:

1. Sindrom mediastinal incomplet (sau la debut) pentru că nu putem ignora adenopatia din axila dreaptă, adenopatie pe care, în funcţie de rezultatele investigaţiilor ulterioare ne gândim să o analizăm mai atent prin biopsia ganglionului.

2. Flebotromboză de efort subclavio-axilară dreaptă, dat fiind efortul fizic intens în antecedentele la un tânăr cu membrul dominant membrul superior drept.

Informaţii în plus despre folosirea acestui membru superior în timpul unui sport adecvat (handbal, volei, baschet, alpinism etc) bolnavul nu a putut furniza.

În ce priveşte primul diagnostic, el pare uşor de înlăturat iniţial printr-o radiografie toracică postero-anterioară care confirmă aspectul radiografic normal al toracelui şi al organelor intratoracice.

Flebotromboza membrului superior poate fi:

- primară (zisă "de efort");

Scanned with OKEN Scanner

- secundară lovire directă, compresiune prin proliferări externe, tromboflebite la antebraţ, infecţii intratoracice, extinderea unei tromboze de la vena cavă superioară, stază generalizată, stări de hipercoagulabilitate).

A fost evident de la prima examinare a bolnavului că nu ne aflăm în faţa unei forme secundare de flebotromboză subclavioaxilară.

Am eliminat totuşi:

- starea de hipercoagulabilitate (fibrinogen, Ht, Hb, trombocite, timp de sângerare, timp de coagulare, indice de protrombină, proteine totale şi electroforeză, toate cu valori normale);
- extinderea spre cava superioară a unei tromboze a venei cave inferioare cu pasaj prin atriul drept (examen ecocardiografic al cordului drept şi al venei cave inferioare oferă informaţii normale). (De asemeni. nu se decelează coastă cervicală sau altă malformaţie osoasă);
- compresiune prin proliferare externă (ne mulţumim iniţial aşa cum am arătat deja cu informaţia pe care ne-o aduce radiografia toracică - cord, pulmon, mediastin, hiluri pulmonare de aspect normal).

În aceste condiţii trecem la investigarea afecţiunii propriu-zise prin:

- ecografie a teritoriului venos (fig. 18.1, vezi planşa color II) a membrului superior drept examinându-se vena braţului de la plica cotului drept până la nivelul venei subclaviculare drepte şi se obţine o imagine absolut caracteristică de obstrucţie totală la nivelul subclavioaxilar mai exact la nivelul pasajului din torace spre membrul superior drept al pachetului vascular; aspectul ecografic este de venă subclaviculară ocupată de tromb organizat fără semnal Doppler (deci fără flux amplificat de mişcările respiratorii) şi fără flux la ecografia color.
- flebografia membrului superior drept (fig. 18.2), o metodă uşor de realizat prin puncţia venei mediobazilice din "M"-ul lui Poirier la plica cotului. Cu această ocazie măsurăm şi presiunea venoasă cu aparatul Claude (260 mm, presiunea foarte crescută dovedind barajul în amonte ne oferă informaţii asupra cantităţii de contrast ce trebuie injectată şi mai ales asupra ritmului de injectare). Ne hotărâm la a injecta 20 ml Omnipaque în 3 secunde. Se obţine o imagine de stop brusc al substanţei de contrast la nivelul încrucişării claviculei cu prima coastă, ceea ce confirmă imaginea obţinută la ecografia vasculară şi confirmă diagnosticul suspectat iniţial de flebotromboză subclavio-axilară de efort sau sindrom de traversare toraco-brahial (denumit şi "*thoracic outlet syndrome*").

La această imagine directă a localizării trombozei, remarcăm circulaţia colaterală importantă spre peretele toracic lateral şi spre venele gâtului.

Deşi este cunoscută raritatea apariţiei tromboembolismului pulmonar în acest tip de flebotromboze ale membrului superior (TM Roy, 2002) se decide instituirea tratamentului cu t-PA (Actilyse - activator tisular al plasminogenului) în doza de 100 mg în perfuzie intravenoasă timp de 2 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 18.2. Flebografia membrului superior. Imagine de stop brusc al substanței de contrast la nivelul încrucișării claviculei cu prima coastă.

De ce s-a luat această decizie ?

Din două motive:

- bolnavul tânăr, activ, în aparentă sănătate în rest, face parte din grupul de populație cu risc pentru această afecțiune;
- netratată sau tratată convențional (numai tratament anticoagulant parenteral și apoi oral) afecțiunea poate duce, la distanță, la grave sechele vasculare locale, dar și la tromboembolism pulmonar.

După fibrinoliză, tratamentul a continuat cu enoxaparină (Clexane) în doză ajustată la greutatea pacientului 60 mg x 2/zi timp de 10 zile după care s-a trecut la tratament anticoagulant oral (acenocumarol) respectând regulile clasice de pasaj între clexane și trombostop, astfel că pacientul s-a externat după 14 zile de spitalizare cu evoluție clinică foarte bună.

Circumferințele brațului și antebrațului au diminuat cu 3-4 cm (33→29 cm la brațul drept și 32→29 cm la antebrațul drept) fără cianoză locală, fără impotență funcțională a membrului superior drept.

Considerăm bolnavul recuperat în urma acestui tratament, dar gândind la vârsta tânără și activă, la profesia lui (lăcătuș mecanic), la faptul că a fost afectat membrul dominant (brațul drept) recomandăm tratament anticoagulant de lungă durată (minimum 6 luni) cu revederea lui periodică.

Indicația de tratament chirurgical indirect (rezecția primei coaste pentru lărgirea defileului, a pasajului de trecere toracobrahial) este temporizată de bolnav.

Diagnosticul final este

Scanned with OKEN Scanner

- *FLEBOTROMBOZA DE EFORT SUBCLAVIO-AXILARA DREAPTA* probabil consecutivă unui sindrom de traversare toracobrahială, pus in evidenta de efortul fizic prelungit declarat de bolnav.

Acest caz este interesant din mai multe puncte de vedere şi merită câteva comentarii legate de:

- denumirea exactă a bolii şi părţile ei componente;
- anatomia pasajului de trecere toracobrahial;
- diagnosticului pozitiv;
- tratamentul medical;
- tratamentul chirurgical.

1. Denumirea bolii şi părţile ei componente

Flebotromboza primitivă a membrului superior (sau sindromul Paget - von Schrötter a fost descrisă de primul autor în 1875 sub numele de "flebită gutoasă" şi de al doilea autor în 1884). Ea a fost considerata a fi: spontană, idiopatică, de efort, de întindere, de stress.

Problema majoră de diagnostic este:

- dacă obstrucţia venoasă este fixă (tromb) ;
- intermitentă (fără tromb)
- dacă poate fi depistată o compresiune cauzală de vecinătate.

Tromboza primară a venei subclavio-axilare trebuie diferenţiată de tipurile secundare enumerate deja (Swinton NW 1968).

Guermonprez JL 1975 simplifică mult clasificarea exhaustivă a lui Swinton NW şi afirmă că diagnosticul de flebotromboză spontană a membrului superior necesită eliminarea în prealabil a o serie de afecţiuni cum sunt:

- participarea venoasă a unui sindrom neuro-vascular;
- venospasm sau presiune venoasă crescută în stare bazală dar nu creşte în paliere prin manevra Veal;
- flebotrombozele secundare (tromboflebita distală extinsă, fractură; compresiune extrinsecă, tromboza venei cave superioare, neoplasm profund cu flebotromboză paraneoplazică);
- flebotrombozele prin tulburări de hemostază.

Flebotrombozele "de efort" ale membrului superior sunt în mod cert în legătură cu noţiunea de sindrom de traversare toracobrahială care înmănunchează simptome venoase, arteriale şi nervoase.

Manifestările venoase sunt de două feluri, după cum compresiunea venoasă se complică sau nu cu tromboză:

- fie edem al membrului superior (de obicei cel dominant) cu acrocianoză şi fatigabilitate, simptome care apar numai în anumite poziţii sau cu ocazia anumitor mişcări (cea mai comună este hiperabducţia prelungită);

Scanned with OKEN Scanner

- fie tabloul clinic al unei flebite subclaviculare sau subclavioaxilare cu durere, edem important, cianoză şi apariţia rapidă a unui cordon venos dureros în axilă şi o circulaţie venoasă colaterală toracobrahială.

Efortul (tenis, handbal, spartul lemnelor, ridicarea unei greutăţi excesive) este considerat a fi factorul revelator, declanşator al conflictului deja existent între vase (vena) şi vecinii lor anatomici.

În 1956 Peet (citat de Mercier 29) propune denumirea de "*thoracic outlet syndrome*" acestui ansamblu de tulburări neurovasculare ale membrului superior şi a gâtului produse prin compresiunea vaselor subclaviculare şi a plexului brahial. Denumirea a fost rapid acceptată de autorii anglosaxoni.

Nu a fost vorba de un sindrom nou, recent identificat, ci mai mult o regrupare nosologică a unui ansamblu de sindroame cunoscute de mult timp: sindromul scalenilor, sindromul coastei cervicale, sindromul defileului costo-cervical, sindromul hiperabducţiei. Fiecare din aceste sindroame are o etiologie precisă, restrictivă, intrând în cadrul lui "thoracic outlet syndrom", pentru care Mercier propune în 1973 denumirea de "sindrom de traversare toracobrahială".

Acest sindrom reprezintă un ansamblu de patologie vasculo-nervoasă extrinsecă a rădăcinii membrului superior, ducând la o tulburare morfodinamică complexă, care răspunde la diverse mecanisme, meritând astfel numele de "sindrom al hilului membrului superior".

2. Date de anatomie a pasajului de trecere toraco-brahial

Venind din torace şi destinate membrului superior, vasele subclaviculare traversează succesiv două zone îngustate sau putând să îngusteze la maximum, fie prin anomalii anatomice, fie în urma unor mişcări: defileul scalenilor şi pensa costoclaviculară. După depăşirea acestor două strâmtori, vasele plonjează spre axilă şi trec pe sub "roata de reflexie" constituită de coracoid şi tendonul micului pectoral. Vasele pot fi comprimate şi întinse la acest nivel, în special când braţul este în hiperabducţie.

Există deci trei zone de compresiune:

Defileul scalenilor (sau triunghiul interscalenic) este un coridor strâmt ai cărui pereţi anterior şi posterior sunt formaţi din scalenii anterior şi mediu, un planşeu osos format din prima coastă şi uneori un acoperiş osos format din coasta cervicală sau apofizomegalia tranversă de C_7.

Pensa costoclaviculară are în mod normal un spaţiu de 30 mm între claviculă şi prima coastă. Orice anomalie (hipertrofia muşchiului subclavicular, calus hipertrofic al unei fracturi de claviculă, ligamente costoclaviculare hipertrofiate) îngustează dramatic acest spaţiu (dinamic, în mişcare sau static) şi conduce la compresiunea vaselor.

Pensa coracoid-micul pectoral. Când braţul este în hiperabducţie, tendonul micului pectoral comprimă vasele la nivelul "roţii de reflexie" a coracoidului.

Indiferent de aspectul anatomic, mecanismul exact al tulburărilor nu este întotdeauna evident şi în unele cazuri pot fi incriminaţi mai mulţi factori (acest

Scanned with OKEN Scanner

lucru explică eşecurile relative ale atitudinilor terapeutice limitate: scalenectomie, arterioliză etc).

În tabelul următor am rezumat cele prezentate până acum în legătură cu anatomia sindromului de traversare toraco-brahială şi determinismul complex al sindroamelor clinice.

Tabel 18.1. Sindroamele clinice legate de modificările anatomice ale sindromului de traversare toraco-brahial.

1. Sindromul de coastă cervicală	• apofizomegalie C7; • ligament anormal; • coastă cervicală.
2. Sindromul scalenilor	• coastă cervicală; • calus vicios clavicular; • hipertrofia de scalen antrerior.
3. Sindromul defileului	• hipertrofia de scalen antrerior; • pensă costoclaviculară; • hipertrofie de muşchi sub-clavicular; • tendonul micului pectoral.
4. Sindromul de hiperabducţie	• tendonul micului pectoral.

3.Metode de diagnostic a flebotrombozelor membrului superior

Metode clinice

Diagnosticul clinic de obstrucţie venoasă subclavioaxilară este în general uşor şi se sprijină pe:

- constatarea clinică a edemului, predominant brahial;
- cianoză;
- circulaţie colaterală toraco-brahială;
- durere axilară spontană şi exacerbată de mişcări;
- cordon venos indurat, dureros la palparea axilei;
- adenopatie axilară de partea afectată (semn necitat în literatură) interpretat de noi în final ca fiind cauzat de tulburări de circulaţie limfatică şi stază
- presiunea venoasă este crescută în repaus şi creşte considerabil la efort, cu revenire foarte lentă după încetarea efortului (manevra Veal) fig. 18.3.
- morfotipul bolnavului, tipul clasic fiind cel al unui subiect slab, cu umerii căzuţi, longilin, activ, cu activitate manuală (în special cu membrul superior dominant) intensă.

Parte importantă a examenului clinic sunt câteva gesturi:

- palparea gâtului (permite depistarea coastelor cervicale);
- ascultaţia focarelor supraclaviculare (poate releva coafectarea arterială)

Scanned with OKEN Scanner

- manevrele dinamice clasice care pot pune în evidenţă realitatea compresiunii (e drept că în special arteriale):

manevra Adson (inspir forţat cu rotarea capului de partea afectată);

manevra Sonders (poziţia garde-à-vous exagerată, cu umerii traşi înapoi);

testul costoclavicular, de îngustare forţată a spaţiului costoclavicular (ridicarea de greutati de jos cu bolnavul in ortostatism);

proba hiperabducţiei braţului cu palparea concomitentă a pulsului.

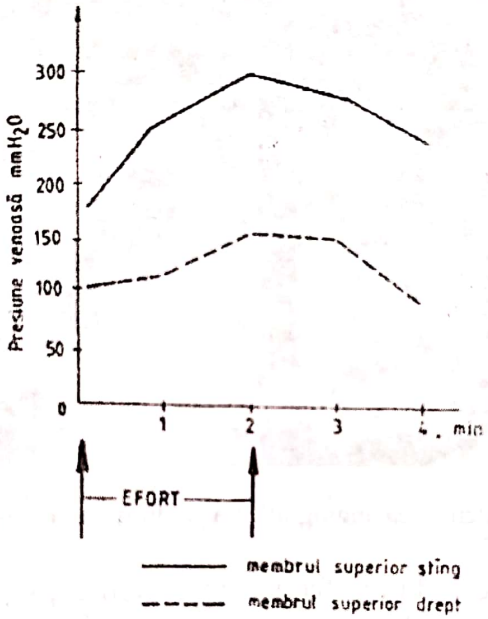


Fig. 18.3. Manevra Veal.

Este util de semnalat încercarea de cuantificare în 4 grade clinice a sechelelor pe care o flebotromboză subclavioaxilară le poate antrena (Swinton NW, 1968):

0 – braţ asimptomatic în timpul tuturor activităţilor şi considerat normal de către pacient;

1 – braţ cu simptome medii în eforturi susţinute grele, dar nu este considerat ca sechelă de către pacient;

2 – simptomele apar la activitate normală, iar pacientul este capabil să-şi ducă activitatea dacă aceasta este restrânsă;

3 – braţul este sever afectat în timpul activităţii normale pacientul nemaiputându-l folosi în activităţi majore, dar fiind totuşi apt pentru o activitate sedentară.

Metode paraclinice

1. Flebografia membrului superior permite diferenţierea a două tipuri de imagini:

- imaginea directă de obstrucţie-tromboză subclavioaxilară cu circulaţie colaterală toracobrahială şi în venele gâtului bogată;

Scanned with OKEN Scanner

- imagine de obstrucţie intermitentă a venei subclaviculare ce poate fi completă sau incompletă (subtotală);

La aceste tipuri de leziuni se pot adauga (în timp şi după tratament): imaginea de recanalizare, în, aspect de tromb parietal, dezvoltarea circulaţiei colaterale.

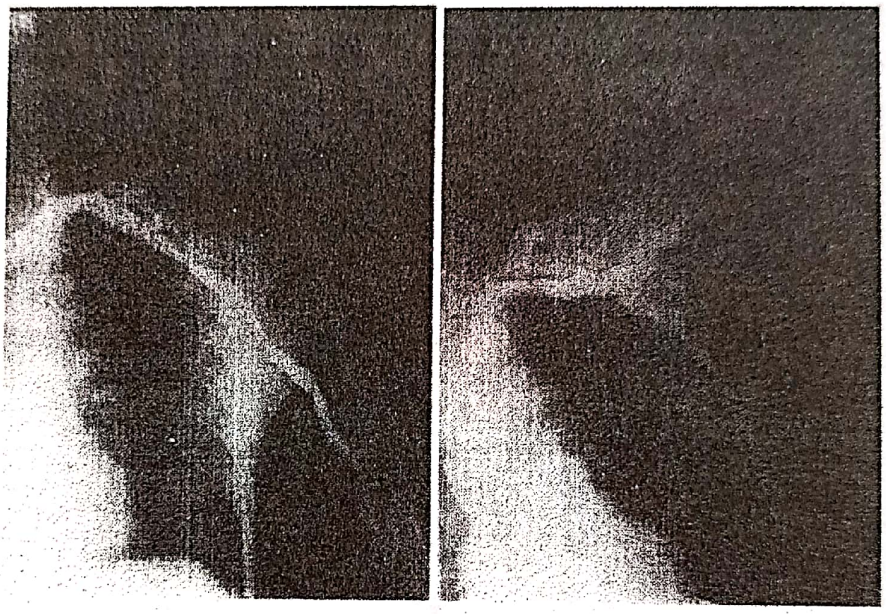


Fig. 18.4. Evidenţierea angiografică a sindromului de hiperabducţie.

Examenul angiografic trebuie efectuat în dinamică, bilateral şi multipoziţional (două poziţii succesive:braţul de-a lungul corpului şi în hiperabducţie) (fig. 18.4).

În funcţie de întinderea trombozei examinată flebografic s-a încercat o clasificare în 4 tipuri, clasificare pe care o redăm mai jos însoţită de incidenţa fiecărui tip (un studiu pe 41 pacienţi) fig. 18.5.

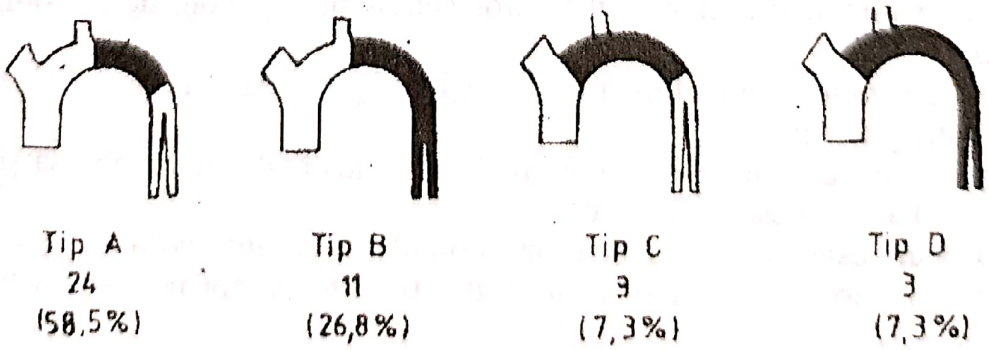


Fig. 18.5. Clasificarea flebotrombozelor membrului superior după întinderea trombozei (n = 41 pacienţi)[10].

Scanned with OKEN Scanner

2. Ecografia vasculară (venoasă) pune în evidenţă uşor:
- locul obstacolului;
- dacă obstrucţia este completă sau subtotală;
- prezenţa/absenţa semnalului Doppler, martor al prezenţei sau absenţei fluxului;
- evidenţiază trombul intravascular;
- evidenţiază mobilitatea sau aderenţa trombului;
- poate permite aprecierea vechimii trombului.

Ecografia venoasă este uşor de realizat dar trebuiesc îndeplinite trei condiţii:

- ecograf bun şi traductor de calitate;
- răbdare şi meticulozitate din partea examinatorului;
- cunoştinţe bune de anatomie a sistemului venos şi a variantelor sale anatomice (care sunt foarte numeroase);

4. Tratamentul medical

Are la dispoziţie următoarele mijloace:

1. Medicaţia fibrinolitică rezervată de unii autori cazurilor care s-au complicat cu tromboembolism pulmonar. Credem că existenţa la distanţă a unui sindrom posttrombolitic grav, de obicei la membrul superior dominant justifică tratamentul fibrinolitic precoce cu:

- streptokinaza folosită în schema clasică a tratamentului flebotrombozelor profunde: 250.000 U SK în bolus 30 minute urmată de SK 100.000 U/oră în perfuzie i.v. timp de 24-48 ore.
- t-PA (activator tisular al plasminogenului) în doză de 100 mg în două ore (perfuzie intravenoasă).

2. Medicaţia anticoagulantă parenterală (heparină sau heparină fracţionată în dozele uzuale pentru a menţine timpul de coagulare la x 2-3 normalul).

3. Medicaţia anticoagulantă orală (acenocumarol –trombostop sau warfarină), începută în ultimile 3 zile ale tratamentului anticoagulant parenteral şi continuată 4-6 luni cu menţinerea INR 3-4 sau a indicelui de protrombină 20-40%).

4. Medicaţie venotropă (Detralex 2-4 dj pe zi pe toată durata tratamentului anticoagulant oral).

5. Tratamentul chirurgical

Metodele terapeutice sunt diferite în funcţie de condiţiile anatomice locale:

- rezecţia primei coaste (operaţia Ross);
- secţionarea scalenului anterior;
- claviculectomie (Green MR, 2000);
- venoliză cu trombectomie chirurgicală.

Nu toţi bolnavii au indicaţie de tratament chirurgical.

Seriile comunicate de autori sunt relativ scurte (22-41 de pacienţi) dar se pare că cea mai bună secvenţă terapeutică este:

Scanned with OKEN Scanner

- fibrinoliză,;
- anticoagulare cronică;
- intervenţie de decomprimare (cea mai utilizată este rezecţia primei coaste) (WA Lec, 2000).

Bibliografie

1. Filis KA, Nguyen TQ, Olcott C. Subclavian veinthrombosis caused by an unusual congenital clavicular anomaly in an atypical anatomic position. J Vasc Surg 2002: 36: 629-631.
2. Green MR, Waldman D, Ouriel V, Riggs P, De Weese JA. Claviculectomie for subclavian venous repair. Long therm functional results. J Vasc Surg 2000; 32: 315-321.
3. Lee AW, Hill BA, Harris Jr JE, Semba ChP, Olcott C. Surgical intervention is not required for all patient with subclavian vein thrombosis. J Vasc Surg 2000; 32: 57-67.
4. Azakie A, Mc Elhinney DB, Thompson WR, Raven RB, Messina LM, Stoney RJ. Surgical management of subclavian vein effort thrombosis as a result of thoracic outlet compression. J Vasc Surg 1998; 28: 777-86.
5. Datcu MD, Tomoşoiu G. Syndrome Paget von Schrötter. A propos de deux observations. Archiv Union Med. Balk 1977; 15: 405.
6. Swinton NW, Edget JW. Primary subclavian axillary vein thrombosis. Circulation 1968; 38: 737.
7. Viciu E, Apetrei Ed. Arteriopatii periferice. Ed. Medicală, Bucureşti, 1979, 268
8. Mercier Cl. Le syndrome de la traversé thoraco-brahiale. Chirurgie (Paris) 1973; 99: 385.
9. Heine H. Heinemannk. Angiologie in der Artzlichen Praxis. VEB Gusta Fischer Verlag Jena, 1981.
10. Datcu MD. Aportul metodelor flebografice în diagnosticul clinic – teza de doctorat UMF Iasi 1985, pg. 7-36.

Scanned with OKEN Scanner

19 FLEBOTROMBOZA PARANEOPLAZICA

GAMBA DREAPTA
NEOPLASM PANCREATIC CORPOREO – CAUDAL

Georgeta Datcu, Anca – Liliana Negrescu

În perioada 28.03.-9.04.2003 se internează în Clinica I Medicală Cardiologică bolnava T.F. de 76 de ani, din Iaşi, pensionară (fostă profesoară).

Motivele internării au fost: durere şi tumefacţie la nivelul gambei drepte, însoţite de impotenţă funcţională. In plus prezintă dureri epigastrice, senzaţie de greaţă, apetit diminuat, vărsături alimentare.

Antecedentele heredo-colaterale relevă încărcătura neoplazică familială: mama, deces la 70 de ani prin cancer traheo – bronşic, şi un frate, decedat la 78 de ani prin cancer de colon.

Antecedentele personale patologice sunt nesemnificative, iar din condiţiile de viaţă şi muncă remarcăm faptul că nu este fumătoare, nu consumă analgezice, alcool sau cafea.

Istoricul bolii relevă faptul că de două luni prezintă jenă epigastrică intermitentă, apetit diminuat şi scădere ponderală, fără a putea preciza cât. De şase săptămâni a debutat: edemul, cianoza şi durerea la nivelul gambei drepte, însoţite de impotenţă funcţională, fenomene accentuate in ultimile 2 săptămani.

Administrarea de antiinflamatorii nesteroidiene (indometacin 50 –75 mg/zi) a dus la exacerbarea fenomenelor digestive: dureri epigastrice continui insotite de greaţă si varsaturi alimentare.

Examenul clinic evidenţiază o bolnavă afebrilă, cu greutate 57Kg, talie 1,70m, IMC=20, cu facies depresiv, palidă, cu subicter scleral, prezentând la nivelul gambei drepte edem, cianoză şi impotenţă funcţională, cu o diferenţă a circumferinţei gambei de 6 cm.

Tabel 19. 1. Modificările comparative ale circumferinţei la nivelul gambelor

	Gambă dreaptă	Gambă stângă
1/3 superioară	41 cm	35 cm
1/3 inferioară	26 cm	24 cm

Ganglionii limfatici sunt nepalpabili; tensiunea arterială 130/80 mm Hg, frecvenţă cardiacă 90/min. La nivelul aparatului digestiv prezenta sensibilitate la palparea superficială la nivelul epigastrului şi hipocondrului stâng, iar la palparea

Scanned with OKEN Scanner

profundă masă tumorală de consistenţă fermă în epigastru şi hipocondrul stâng; tranzit intestinal fiziologic.

Diagnostic clinic: coroborând modificările prezente la nivelul gambei drepte cu tulburările digestive (greată, vărsături, epigastralgii, apetit diminuat) şi cu masa tumorală epigastrică şi de hipocondrul stâng, în lipsa altor factori de risc pentru flebotromboză (insuficienţă cardiacă, varicosis, antecedente de tromboembolism pulmonar, imobilizare prelungită) diagnosticul nostru este de:

- *FLEBOTROMBOZĂ GAMBĂ DREAPTĂ PARANEOPLAZICĂ*
- *OBS. NEOPLASM GASTRIC.*

Examenul radiologic eso-gastro-duodenal dă relaţii normale; în schimb ecografia abdominală evidentiază o formaţiune expansivă la nivelul pancreasului corporeo-caudal (45/30mm) şî metastaze hepatice voluminoase, diseminate (15 – 60 mm).

Ilustrăm cu imagini luate din Ghid practic de ecografie abdominală neoplasmul pancreatic cu metastaze hepatice.

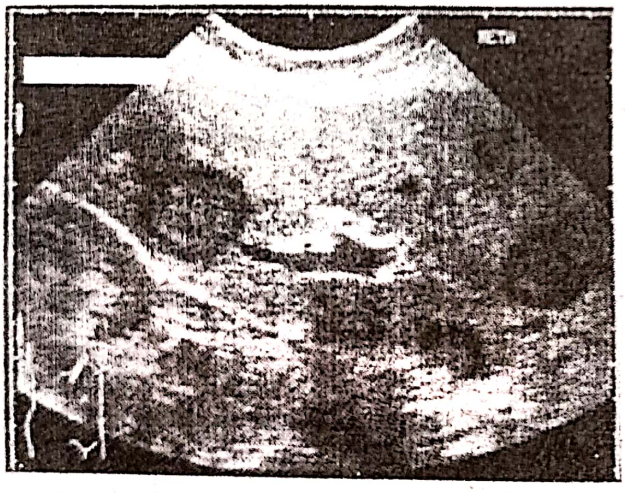


Fig. 19.1. Aspect ecografic de metastaze hepatice voluminoase.

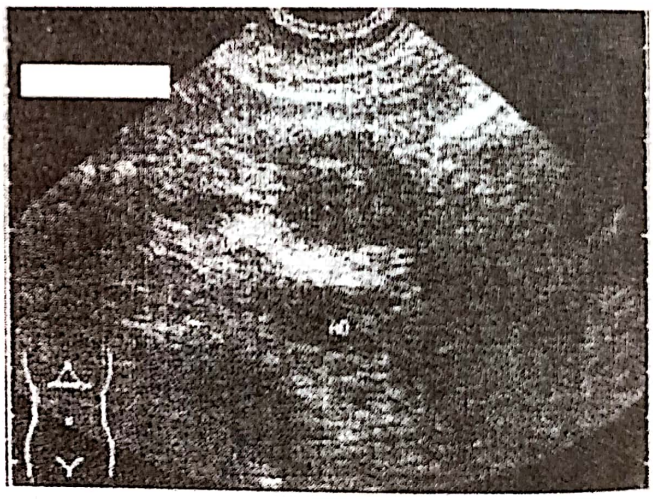


Fig. 19.2. Neoplasm pancreatic corporeo-caudal.

Alte investigaţii efectuate: radiografie toracică normală (pentru excluderea altor determinări neoplazice) hemoleucogramă: anemie (hemoglobină 11 g%, hematocrit 34 %), globule albe şi trombocite în limite normale, bilanţ funcţional hepatic şi pancreatic normal.

Diagnostic final:

- *NEOPLASM PANCREATIC CORPOREO-CAUDAL CU METASTAZE HEPATICE (STADIUL IV)*
- *FLEBOTROMBOZĂGAMBA DREAPTĂ PARANEOPLAZICĂ.*

Scanned with OKEN Scanner

Tratament, evoluţie, prognostic.

Stadiul avansat al afecţiunii: mărimea tumorii, prezenţa metastazelor hepatice numeroase şi voluminoase (stadiul IV) contraindică un tratament chirurgical radical.

Tratamentul anticoagulant cu Enoxaparină 0,75 mg / Kgc / zi cu administrare subcutanată timp de 10 zile şi local unguent antitrombotic cu heparină – Lioton au ameliorat in mica masură manifestările flebotrombotice gambiere. S-a mai administrat medicaţie simptomatică: antalgice, antiemetice. Evoluţia şi prognosticul sunt nefavorabile, in acest stadiu supravieţuirea medie este de maximum 5 luni cu sau fără medicaţie citostatică.

Particularităţile cazului

- apariţia neoplasmului pancreatic la o femeie (raportul barbaţi/femei = 2/1);
- diagnosticul unei neoplazii pornind de la un sindrom paraneoplazic (flebotromboză paraneoplazică).

Comentarii

Acest caz ne oferă posibilitatea de trece în revistă un capitol adesea ignorat, şi anume sindroamele paraneoplazice. Guichard le-a descris în 1958 ca pe un grup heterogen de semne şi simptome asociate unor neoplasme specifice, care nu se datorează invaziei, obstrucţiei sau compresiei tumorale, adenopatiilor sau metastazelor. Mecanismul de producere a sindroamelor paraneoplazice constă în: fie eliberarea de către tumoră a unor substanţe reprezentate de hormoni sau precursorii lor, factori de creştere, citokine, prostaglandine, peptide biologic active, proteine fetale, imunoglobuline şi enzime; fie mecanisme imune, fie producerea de receptori ectopici sau antagonizarea hormonilor de către hormoni biologici inactivi, fie reacţii antigenice neadecvate. Diagnosticul practic al sindromului paraneoplazic prezintă următoarele criterii: existenţa unui cancer, simptome fără legătură cu acţiunea directă a tumorii sau metastazelor, adsenţa unei cauze non-neoplazice şi paralelism evolutiv.

Tabel 19.2. Clasificarea sindroamelor paraneoplazice

SP endocrine şi metabolice:
- sdr. Schwartz-Barter
- sdr. Cushing
- hipercalcemie şi hiperfosfatemie
- hipertiroidie
- SP neurologice:
- sdr. Eaton-Lambert
- degenerescenţa cerebeloasă subacută
- encefalomielita subacută

SP dermatologice:
- acanthosis nigricans
- ihtioza

Scanned with OKEN Scanner

- acrokeratoza Basex
- amiloidoza cutanată
- eritemul gyratum repens

SP osteoarticulare:

- Osteo-artropatie hipertrofică pneumică Pierre-Marie-Bamberger
- hipocratismul digital
- oateomalacia

SP digestive şi renale:

- sdr. Zollinger-Ellison
- anorexia şi tulburările de gust
- sdr. nefrotic

Manifestări generale:

- sdr. anorexie-caşexie
- febră
- prurit

SP cardio-vasculare:

- tromboflebita migratorie Trousseau
- flebotromboza, TEP
- sdr. Raynaud
- endocardita trombotică abacteriană
- HTA

SP hematologice:

- anemie, AHAI
- hipereozinofilie, CID
- poliglobulie, trombocitoză

Neoplaziile cel mai frecvent asociate cu sindroame paraneoplazice sunt: bronşice, pancreatice, gastrice, ovariene, de colon, de sân. Apariţia unui sindrom paraneoplazic este independentă de stadiul evolutiv al bolii.

Importanţa sindroamelor paraneoplazice rezidă în următoarele: pot constitui primul semn al unei neoplazii, determinând un diagnostic precoce; pot simula o metastază, ducând la descurajarea tratamentului; pot fi confundate cu o complicaţie, determinând întârzierea tratamentului; pot fi utilizaţi ca markeri tumorali pentru urmărirea evoluţiei sub tratament sau pentru depistarea unei recidive.

Factorii de risc pentru tromboza venoasă sunt: intervenţiile chirurgicale, neoplaziile, traumatismele, imobilizarea, sarcina şi puerperalitatea, estrogenii, statusul hipercoagulant, trombangeita obliterantă, boala Behcet, homocisteinuria, varicosis, obezitatea, infecţiile severe, insuficienţa cardiacă, vârsta mai mare de 60 ani, sindromul nefrotic.

În neoplazii, 95% din bolnavi îşi modifică echilibrul fluido-coagulant, cu tendinţă trombotică sau hemoragică. Flebotromboza la care nu decelăm factori de risc este de regulă masca unui neoplasm ocult.

Scanned with OKEN Scanner

În momentul în care avem relaţia flebotromboză – cancer, ne punem următoarele întrebări: care este mecanismul de producere?, cât de relevantă este această asociere? şi care sunt implicaţiile asupra terapiei?

Mecanismul de producere constă în: invazia pereţilor vasculari de către celulele neoplazice, hipercoagulabilitatea determinată de sinteza crescută de factor Va, sinteza de tromboplastină de către celulele tumorale circulante sau sinteza de către celulele tumorale a unei proteaze care activează factorul X, existenţa unui factor coagulant neoplazic, trombocitoza şi creşterea activării trombocitelor şi secreţia de peptide activatoare ale protrombinei.

Conform Schulman et al, Sorensen et al[8,9] un episod de flebotromboză "ideopatică" în antecedente indică o probabilitate crescută de a diagnostica o neoplazie, în special în primii doi ani, la persoane în vârstă de mai mult de 65 ani şi mai ales după evenimente de flebotromboză sau tromboembolism pulmonar recurente.

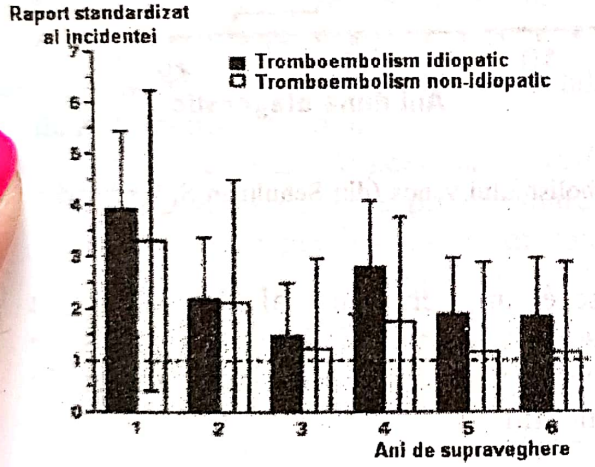


Fig. 19.3. Relaţi cancer – tromboembolism venos (din Schulman S, Lindmarker P. N Engl J Med 2000).

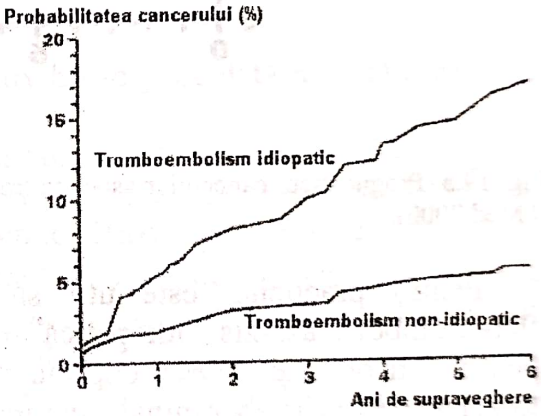


Fig. 19.4. Probabilitatea de apariţie a unui cancer nou dignosticat după un episod de tromboembolism venos (din Schulman S, Lindmarker P. N Engl J Med 2000).

Neoplasmele diagnosticate simultan sau în primul an după un episod de flebotromboză se asociază cu boala avansată şi cu prognostic sever, independent de tipul / extensia bolii, vârstă, sex.

Cele mai frecvente neoplazii asociate cu evenimente tromboembolice sunt: cancerul de ovar, pancreas, hepatic, bronşic, renal, esofagien, limfoamele maligne Hodgkin şi non-Hodgkin.

Tratamentul flebotrombozei paraneoplazice este alcătuit clasic din administrarea de heparină subcutanat 5-10 zile, urmat de anticoagulante orale 6-8 săptămâni în flebotromboza de gambă şi 3-6 luni în flebotromboza ileo-femurală. Recent s-a demonstrat[8,9,10] că tratamentul cu anticoagulante orale timp de 6 luni este superior tratamentului efectuat timp de 6 săptămâni. Se obţin: efect antineoplazic, mai evident asupra: cancerului renal, de vezică urinară, de prostată, ovarian şi

Scanned with OKEN Scanner

uterin; posibil efect curabil pentru cancerele dermatologice şi întârzie progresia bolii şi îmbunătăţeşte supravieţuirea la bolnavii cu cancer bronşic cu celule mici.

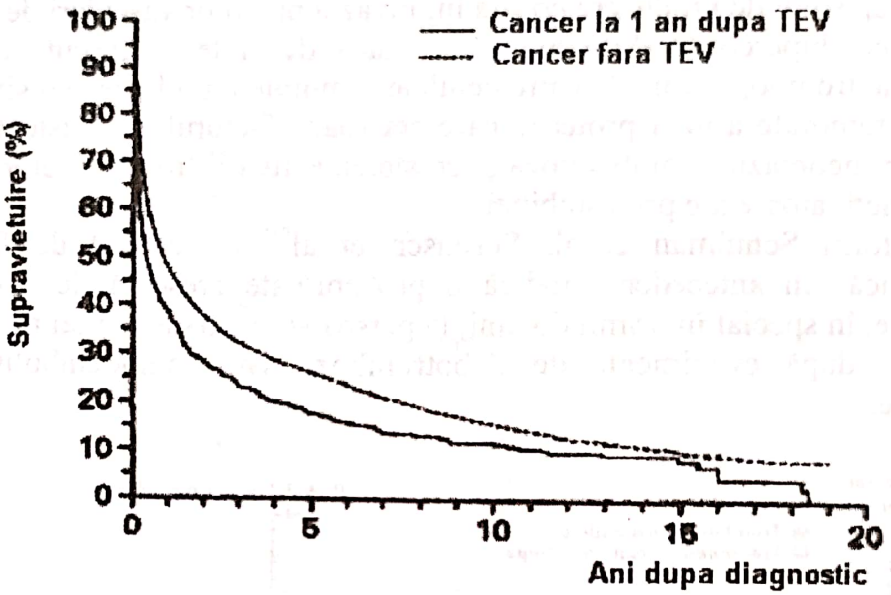


Fig. 19.5. Prognosticul cancerelor asociate tromboembolismului venos (din Schulman S, Lindmarker P. N Engl J Med 2000).

Pentru practician este util să realizeze un screening al bolnavilor cu flebotromboză aşa-zis "idiopatică" care asociază semne şi simptome sugestive pentru o neoplazie. Acesta cuprinde: hemoleucograma, dozarea LDH, radiografie toracică, ecografie abdominală, computertomografie.

Bibliografie

1. Bick RL. Cancer – Associated Thrombosis. N Engl J Med 2003; 349.
2. Gherman G. Paraneoplaziile, 1986.
3. Gluthovschi Gh, Sporea I. Ghid practic de ecografie abdominală. Ed. Helicon 1999: 234-247.
4. Harrison's Priciples of Internal Medicine. Twelth edition, McGraw Hill, 1991.
5. Miron L. Oncologie generală. 2000.
6. Prandoni P. Deep-vein thrombosis and the incidence of a subsequent symptomatic cancer. N Engl J Med 1992; 327: 1128-1133.
7. Porro BG. Gastroenterology and Hepatology. McGraw Hill, 1999.
8. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurent venous thromboembolism. N Engl J Med 2000; 342: 1953-1958.
9. Sorensen TH et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous trombosis or pulmonary embolism. N Engl J Med 1998; 338: 1169-1173.
10. Souter V L. Low–molecular–weight heparin versus a coumarin for the prevention of reccurent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Medicine 2003; 349.

Scanned with OKEN Scanner

20 SINDROM RAYNAUD DE CAUZA RARA

Mihai Dan Datcu, Viviana Aursulesei, Anca Trifan, Sultana Mihailovici

Vă prezentăm cazul pacientului S.F., de 49 de ani (F.O. nr. 41244/1504, din octombrie 2001), care se internează pentru:

- tulburări trofice cu caracter asimetric la nivelul membrelor superioare şi inferioare;
- purpură şi parestezii în 1/3 inferioară a gambelor, oboseală musculară;
- poliartralgii (tibiotarsiene, pumn);
- stare de astenie marcată.

Manifestările cinice s – au instalat relativ brusc şi de dată recentă (aprox. 30 de zile anterior internării).

Din *antecedentele personale patologice* atrage atenţia diagnosticul de *hepatită virală (cu virus C)*, care practic marchează debutul tabloului clinic în 1998, prin stare de astenie persistentă şi sindrom dispeptic. Biochimic se decelează la acel moment creşterea γ - globulinelor (25 g/l), fără sindrom de citoliză asociat (TGO 18 U/l, TGP 16 U/l), iar ecografic hepatomegalie cu structură micronodulară, fără elemente de hipertensiune portală. Cum orice diagnostic de hepatită presupune şi stabilirea etiologiei, bilanţul este completat cu markerii virali. Se afirmă prezenţa Ac anti HVC. Confirmarea bioptică a leziunilor hepatice nu este realizată, iar pacientul nu este dispensarizat.

Evoluţia este marcată de apariţia în 1999 a unui episod singular de convulsii, interpretat la consultul neurologic ca şi crize comiţiale (neinvestigate însă suplimentar). Urmează un interval liber de simptome până în septembrie 2001, când în urma expunerii la frig, apar brusc: edem şi cianoză asimetrice la nivelul degetelor III – V membre superioare şi deget III picior stâng, cu instalare rapidă a ulceraţiei extinse la mediusul stâng.

În această etapă atrag atenţia următoarele elemente:

- modul de instalare şi persistenţa tulburărilor trofice;
- evoluţia particulară spre gangrenă autolimitată (falangă distală medius stâng);
- contextul clinic asociat.

Ipoteza clinică cu care pacientul este adresat serviciului nostru este de *sindrom Raynaud*, probabil în contextul unei vasculite.

Examenul fizic la internare decelează tulburările trofice tegumentare (fig. nr. 1), purpură simetrică în 1/3 inferioară a gambelor, ihtioză generalizată (etichetată ca şi congenitală), puls periferic (radial) prezent, TA normală, iar la nivelul

Scanned with OKEN Scanner

aparatului digestiv - hepatomegalie cu margine rotunjită, 3 –4 cm sub rebordul costal, absența splenomegaliei.

Fig. 20.1. Tulburări trofice tegumentare.

Sintetizând, trăsăturile clinice majore sunt: fenomen Raynaud + purpură + artralgii, iar prezența lor asociată impune discutarea a două aspecte:

- diagnosticul de cauză pentru fiecare din semnele clinice;
- selectarea afecțiunilor care implică tabloul clinic menționat.

1a. În fața *fenomenului Raynaud* se ridică problema încadrării ca *boală (fenomen primar)* sau ca *sindrom (fenomen secundar)*. Principalele caracteristici ale celor două entități - sintetizate de Allen (tabel. nr. 20.1) - detașează clar ideea de *sindrom* în cazul pacientului prezentat).

Tabel 20.1. Fenomenul Raynaud – criteriile Allen.

Boală	Sindrom
• predispoziție sex feminin	• predispoziție sex masculin
• apariție în decada a 3 – a	• apariție > 50 de ani
• distribuție simetrică, bilaterală, cu respectarea policeluio	• distribuție unilaterală, limitată sau bilaterală asimetrică
• lipsa ocluziei arteriale organice	• diminuarea sau absența pulsului local
• ± tulburări trofice	• progresia rapidă și extensia spre ulcerații
• ± necroză cutanată superficială	• ulcerații sau gangrenă extinse
• provocare prin expunere la frig	• -
• durata > 2 ani	• -
• excluderea unei cauze	• argumente clinice și de laborator pentru afectare sistemică

1b. *Purpura* implică trei tipuri etiologice: vasculară; trombocitară (trombocitopenică, anomalii calitative); prin anomalii ale coagulării și fibrinolizei.

Scanned with OKEN Scanner

Absenţa unui reper clinico-anamnestic, aspectul purpurei, bilanţul hematologic cvasinormal (numărul trombocitelor a fost 124000-140000/mmc, valoare care nu poate justifica apariţia purpurei) orientează cel mai probabil spre *cauza vasculară.*

2. Următoarele categorii de afecţiuni pot asocia triada clinică descrisă:

vasculite/ colagenoze – în mod particular lupusul eritematos sistemic, poli-/dermatomiozita, panarterita nodoasă, - contraargumentate de: absenţa AAN şi a celulelor lupice, VSH moderat crescut (25 mm/1h), funcţie renală normală, biopsie musculo – cutanată nesugestivă;

afecţiuni maligne (hemopatii, cancere viscerale) – pentru care nu există reper clinic şi paraclinic în acest caz (radiografie toracică, endoscopie digestivă, ecografie abdominală şi pelvină normale);

afecţiuni hematologice – paraproteinemii, anemie hemolitică cu Ac la rece, sindrom mieloproliferativ, care sunt excluse de: valoarea VSH (25 mm), proteine totale normale - 70 g/l cu *hipogamaglobulinemie (9,5g/l*), proteinurie absentă; în plus hemoleucograma este fără modificări (Hb 13,7 g%, Ht 37,2%, reticulocite 1,5%, GA 9400/mmc cu formulă leucocitară normală, trombocite 140000/mmc), iar testul Coombs negativ;

medicamente (citostatice) - pentru care nu există reper anamnestic;

afecţiuni cu anomalii imunologice decelabile – sindrom Sjögren, poliartrită reumatoidă, crio-/hiperimunoglobulinemie. Această ultimă categorie de boli ar putea intra în discuţie având în vedere modificările parametrilor imunologici şi anume: CIC prezente (29 u/l), gama globuline scăzute - 9,5g/l, complement total 800 CH_{50}, anomalii ale imunodifuziei – Ig A 412 mg%, IgM 27 mg%, IgG 1455 mg%, crioglobuline prezente (la determinări repetate).

Corelând datele de mai sus cu tabloul clinic al pacientului, practic singura afecţiune probabilă este crioglobulinemia. Se impune astfel discutarea celor trei etape obigatorii pentru un diagnostic complet al crioglobulinemiei:

- susţinerea diagnosticului pozitiv;
- încadrarea etiologică, respectiv diagnosticul de formă clinică;
- studiul calitativ şi cantitativ al crioglobulinelor (imunochimic).

1. Tabloul clinic menţionat, instalat după expunere la frig şi însoţit de prezenţa crioglobulinelor - reprezintă doar punctul de plecare în construirea diagnosticului pozitiv. Afirmarea sa cu certitudine presupune documentarea substratului histopatologic comun al manifestărilor clinice – *vasculita crioglobulinemică.*

Clasic, crioglobulinemiile se manifestă prin triada clinică: purpură vasculară, artralgii, stare de astenie (*sindromul Peeton – Meltzer*), la care se poate adăuga afectarea renală. Deseori ele sunt asimptomatice, iar vârsta medie a debutului este în decada a – 5 – de viaţă, mai frecvent la sexul feminin (> 60%); apartenenţa la sistemul antigenelor HLA DR 11 pare implicată, în timp ce indivizii cu antigen HLA DR 7 sunt protejaţi (Newkirk, 2001). Principalele manifestări clinice care

Scanned with OKEN Scanner

marchează debutul sau care apar în cursul evoluţiei pot fi sistematizate astfel (vezi tabelul 20.2 – elementele marcate compun tabloul clinic al pacientului):

Tabel 20.2. Clinica crioglobulinemiilor (după Gorevic P. D. şi colab., 1980).

Manifestare clinică	%
Purpură	100
Ulcere la membrele inferioare	30
Fenomen Raynaud	25
Artralgii	72
Nefropatie	55
Afectare hepatică	70
Durere abdominală	20
Limfadenopatie	17,5
Neuropatie periferică	12,5
Herpes Zoster	15
Tiroidita	5
Sindrom Sjögren	15

Purpura este elementul clinic constant (100%), fiind regăsită şi la pacientul pezentat (vezi fig. 20.2, vezi planşa color II). În general purpura crioglobulinemică nu poate fi deosebită clinic de alte purpure vasculare şi mai degrabă asocierea sa cu manifestări vasomotorii de tip sindrom Raynaud, acrocianoză, livedo reticularis sau cu alte erupţii cutanate declanşate de frig poate orienta etiologia anterior iniţierii investigaţiilor.

Caracterele purpurei pot fi sintetizate astfel:

- este uşor reliefată, nepruriginoasă;
- are caracter intermitent , apărând în pusee separate de perioade asimptomatice variabile;
- este declanşată de ortostatismul prelungit şi de expunerea la temperaturi scăzute;
- interesează invariabil membrele inferioare, extinzându – se uneori la partea inferioară a trunchiului şi mai rar la membrele superioare;
- are o durată de 3 – 10 zile, iar după remitere lasă o hiperpigmentare brună, persistentă;
- elementele au tendinţa la confluare, uneori perimaleolar şi atunci anunţă apariţia ulcerelor (element considerat oarecum particular şi prezent la pacient).

Sindromul Raynaud, întâlnit la o pătrime din cazuri este *de obicei de intensitate mică,* în sensul că nu evoluează spre ulceraţii, gangrenă sau calcificări. Evoluţia la pacientul prezentat poate fi notată deci ca fiind particulară.

Artralgiile, frecvent întâlnite, sunt simetrice şi nemigratorii, deseori însoţite de senzaţia de "îngheţare" a articulaţiilor după expunerea la frig a extremităţilor respective; interesează mai frecvent mâinile şi genunchii (45%).

Scanned with OKEN Scanner

Afectarea hepatică este foarte frecventă (70% din cazuri), dar de obicei subdiagnosticată, fiind asimptomatică sau manifestă prin elemente nespecifice.

Neuropatia periferică este una din formele de afectare a sistemului nervos, este de tip senzitivo – motor, simetrică şi fără distribuţie particulară; afectarea poate fi însă şi la nivelul nervilor cranieni sau a sistemului nervos central (accidente vasculare cerebrale, convulsii – prezente în antecedentele pacientului şi neexplicate, manifestări ale sindromului de hipervâscozitate). În cazul nostru – parestezиile şi oboseala musculară ar putea fi interpretate ca expresie a neuropatiei periferice.

Practic toate organele şi sistemele pot fi interesate, procesul de vasculită fiind generalizat. Important este şi faptul că similar altor vasculite, evoluţia este marcată de complicaţii – hemoragii în teritorii diverse, tromboze (frecvent în eritoriul coronarian), adesea complicaţii infecţioase (pneumonii, tuberculoză, herpes zoster etc.). Ar fi de menţionat că pentru această categorie de vasculite nu există o standardizare a criteriilor de diagnostic, şi aceasta pentru că au manifestări clinice comune. Astfel ele *se pot diferenţia* prin prezenţa dar şi *prin absenţa anumitor trăsături specifice.* În acest sens, J. Jennette şi colab.(1997) propun o schemă orientativă de diagnostic diferenţial (tabel 20.3). Din acest motiv, *etapa anatomopatologică* - prin biopsie ţintită de la nivelul elementelor purpurice – *este esenţială pentru diagnostic.*

Tabel 20.3. Diagnosticul diferenţial al vasculitelor vaselor mici.

Trăsături clinico - paraclinice	Purpura Henoch - Schönlein	Crio-globulinemii	Poliangeite microscopice	Granulo-matoza Wegener	Sindromul Churg - Strauss
Semne şi simptome de vasculită	+	+	+	+	+
Depozite imune cu Ig A	+	-	-	-	-
Crioglobuline serice şi în vase	-	+	-	-	-
Ac ANCA serici	-	-	-	+	-
Granuloame necrotizante	-	-	-	+	+
Astm şi eozinofilie	-	-	-	-	+

Crioglobulinemia este încadrată (adaptat după Chapel Hill Consensus Conference,1994) în *categoria vasculitelor vaselor mici ("small vessel vasculitis").* Acestea se caracterizează prin faptul că *venulele şi capilarele, spre deosebire de arteriole, sunt invariabil implicate* (vezi fig. 20.3).

În cazul crioglobulinemiilor, tabloul histologic este diferit în funcţie de tipul de crioglobuline (vezi clasificarea imuochimică). Astfel:

- *în crioglobulinemia monoclonală* - leziunile purpurice corespund extravazării hematiilor în derm, nivel la care vasele mici pot fi ocupate de un material omogen,

Scanned with OKEN Scanner

eozinofilic, PAS pozitiv; în acest caz, deşi nu există leziuni propriu – zise de vasculită, perivascular apare un infiltrat în care predomină celulele mononucleare;

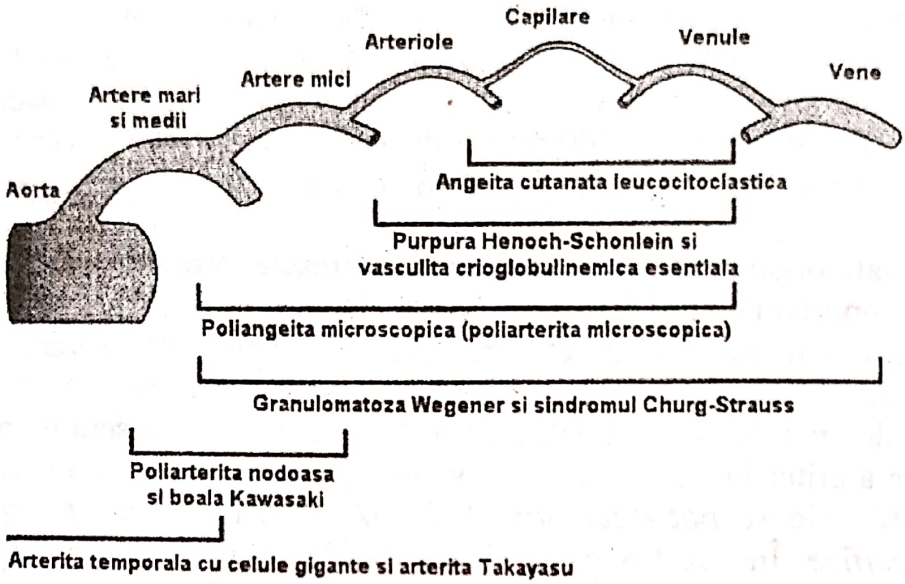


Fig. 20.3. Vasculitele vaselor mici ("small vessel vasculitis") (după Chapel Hill Consensus Conference,1994).

- *în crioglobulinemia mixtă* - trăsătura anatomopatologică este *vasculita acută.* Studiile electronomicroscopice au arătat că procesul morbid este predominant o venulită postcapilară cu interesarea vaselor de 8 – 30 mm care au peretele subţire, numeroase pericite şi o mare densitate de receptori histaminici. Modificarea iniţială este tumefierea endoteliului care determină obstrucţia lumenului (tromb intravascular), urmată de infiltrarea parietală şi perivasculară cu PMN, în parte distruse şi cu nucleii fragmentaţi (karyorhexis, "praf nuclear"). De aici derivă denumirea de *vasculită leucocitoclastică. Asocierea celor două elemente – tromb intraluminal şi angeita leucocitoclastică este particulară crioglobulinemiilor.* Intensitatea fenomenului variază de la caz la caz, probabil reflectând stadiul leziunii. Prezenţa depozitelor perivasculare de hemosiderină traduce evoluţia de lungă durată, ceea ce implică un proces imunologic intens cu impact asupra prognosticului. Spre deosebire de prima situaţie, depozitele hialine sunt o excepţie, deşi pot fi găsite în ariile de ulceraţie. Diagnosticul poate fi completat cu tehnici de imunofluorescenţă, care relevă imunoglobuline şi fracţiuni de complement în pereţii vasculari. Cum tipurile de crioglobuline implicate sunt diverse şi trăsăturile ultrastructurale sunt diferite, microscopia electronică poate aduce informaţii calitative (microcristale tubulare, filamente sau corpi cilindrici şi anulari), utile pentru un diagnostic complet.

La pacientul prezentat, descrierea modificărilor histologice corespunde caracterelor menţionate pentru crioglobulinemia mixtă:

- vasculita acută - cu trombi intravasculari şi necroză fibrinoidă (fig. 20.4, vezi planşa color II);

Scanned with OKEN Scanner

- infiltrat inflamator cu celule mononucleare (fig. 20.5, vezi planşa color II);
- depozie de hemosiderină (fig. 20.6, vezi planşa color II).

Având în vedere prezenţa neuropatiei periferice, confirmate şi de modificarea vitezei de conducere nervoasă - SPE/SPI drept 40 m/s, SPE/SPI stâng 43 m/s, din acelaşi fragment de biopsie s-a examinat afectarea structurilor nervoase; se documentează leziunile de vasculită la nivelul vasei vasorum (fig. 20.7, vezi planşa color II).

Odată cu prezentarea elementelor anatomopatologice de vasculită în contextul clinic şi paraclinic dat, am finalizat prima etapă de diagnostic. A doua etapă obligatorie este încadrarea etiologică, aspect necesar pentru nuanţarea tratamentului. Crioglobulinemiile se clasifică în:

- *esenţiale* – dacă nu există o boală primară asociată;
- *secundare* – asociate cu diverse afecţiuni:
- infecţioase:
- virale: mononucleoza infecţioasă, *hepatita cronică cu virus B şi C*, infecţii cu virus citomegalic, adenovirus, boala Lyme;
- bacteriene: endocardita bacteriană subacută, lepra, glomerulonefrita poststreptococică, sifilis etc;
- fungice: coccidioidomicoza;
- parazitare: toxoplasmoza, malaria, echinococoza etc;
- autoimune:
- colagenoze şi vasculite: lupus eritematos sistemic, sclerodermie, polimiozită, panarterita nodoasă, poliartrita reumatoidă, sindromul Sjögren, boala Behşet;
- tiroidita, sarcoidoza;
- hematologice: limfoame nonHodgkin, paraproteinemii.

Având în vedere afirmarea diagnosticului de hepatită cronică cu viruc C în antecedente (1998), precum şi absenţa argumentelor de ordin clinic şi paraclinic pentru alte etiologii, s-a urmărit în continuare *verificarea relaţiei între vasculita crioglobulinemică şi afectarea hepatică.* Probele funcţionale hepatice sunt în limite normale (proteine totale 80 g/l, albumine 52,5 g/l, TGO 25 u/l, TGP 31 u/l, bilirubina 0,6 mg%, FA 191 u/l, GGT 46 u/l); singurul element care atrage atenţia este *hipo – γ - globulinemia de 9,5 g/l.* Se reconfirmă existenţa Ac anti HVC – prezenţi în titru maxim.

În continuare se va stabilirii caracterului activ al hepatitei cronice. Aceasta ar impune efectuarea viremiei – imposibil de realizat tehnic (la acel moment). În aceste condiţii singura resursă diagnostică este puncţia biopsie hepatică care relevă: *activitate uşoară (scor 5) şi fibroză gradul I (scor 1).* Menţiunea anatomopatologului este că interpretarea a fost efectuată pe un fragment de biopsie sub dimensiunile standard, ceea ce ar putea subestima scorul de activitate. Pe de altă parte, se ştie că virusul hepatitic C este atât hepatotrop cât şi limfotrop (se pot evidenţia secvenţe de ARN – VHC în crioprecipitate), iar intensitatea afectării de organ depinde de particularităţile conflictului imunologic gazdă - virus.

Scanned with OKEN Scanner

Observaţiile clinice sugerează de asemenea că în crioglobulinemiile cu Ac anti HVC prezenţi manifestările cutanate sunt întotdeauna mai severe. Aceste elemente ar putea explica *aparenta discordanţă* între gradul afectării hepatice şi intensitatea manifestărilor de vasculită.

În concluzie, putem afirma diagnosticul de:

- *HEPATITĂ CRONICĂ (CU VIRUS C)*
- *CRIOGLOBULINEMIE MIXTĂ SECUNDARĂ*
- *SINDROM RAYNAUD.*

3. Etapa diagnosticului imunochimic aparţine laboratoarelor specializate şi clasifică crioglobulinemiile în trei tipuri (Lightfoot, 1981):

- tipul I (monoclonale);
- tipurile II – III (mixte) care cuprind majoritatea formelor secundare (cu excepţia afecţiunilor hematologice) şi în care se încadrează cazul prezentat. Caracterul de mixt se referă la coexistenţa Ig G policlonale şi Ig M mono-/policlonale.

Pentru crioglobulinemiile mixte nu există criterii de diagnostic unanim acceptate. Pentru practică sunt utile criterile propuse de Grupul Italian pentru studiul Crioglobulinemiilor (1989) şi revizuite recent (Ferri, Zignego, Pileri, 2002). Conform acestor criterii, *sindromul crioglobulinemic definit* se poate afirma în prezenţa celor 3 criterii majore sau 1 criteriu major obligatoriu (crioglobuline mixte) + 2 criterii minore clinice + 2 criterii minore serologice/histologice (vezi tabelul 20.4). Caracterul de esenţială sau secundară derivă din asocierea cu afecţiunile posibil implicate.

Tabel 20.4. Criterii de diagnostic în crioglobulinemiile mixte

Criterii de diagnostic	serologic	anatomopatologic	clinic
majore	crioglobuline mixte C_4 scăzut	vasculita leucocitoclastică	purpura
minore	Factor reumatoid + HCV + HBV +	infiltrat limfocitar (limfocite B) în ficat şi/sau măduvă	hepatită cronică glomerulonefrită membranoproliferativă ulcere cutanate

Finalizarea diagnosticului pozitiv impune decizia terapeutică, pentru care pacientul este transferat la Clinica de Gastroenterologie. Se iniţiază tratament antiviral cu: *α Interferon (Intron)* 4,5 mil u/zi – 30 zile, apoi 3 mil u/zi X 3/ săptămână, 12 luni + *Ribavirină* - 1000 mg/zi, 12 luni.

Stabilirea caracterului de crioglobulinemie secundară în acest caz este importantă. Aceasta pentru că abordarea terapeutică este diferită faţă de forma esenţială, în care în mod clasic se asociază corticoterapia cu tratament

Scanned with OKEN Scanner

imunosupresor. Ori, instituirea corticoterapiei într – o hepatită virală activă este gestul terapeutic de la care ne abţinem, cel puţin într – oprimă etapă. Administrarea de Interferon este însă considerată în prezent terapia patogenică de elecţie, potenţial curativă pentru crioglobulinemia mixtă asociată cu virusul hepatitic C. În crioglobulinemia asociată hepatitei cu virus C, obiectivul iniţial al tratamentului este eradicarea virusului – deci terapie antivirală. Ulterior, în funcţie de evoluţie, se poate tenta tratament imunomodulator/imunosupresor – la pacienţi cu manifestări clinice severe care nu au răspuns la prima treaptă de tratament.

Evoluţia imediată a fost favorabilă - clinic cu remisiunea purpurei şi a artralgiilor, ameliorarea tulburărilor trofice, iar paraclinic dispariţia crioglobulinelor (la determinări repetate) şi normalizarea gamaglobulinelor (14,9 g/l).

Pe termen lung, evoluţia trebuie judecată prin prisma următoarelor aspecte:

- evoluţia bolii de bază, cu posibilitatea apariţici afectării renale ca element decisiv pentru prognostic;
- rezultatele tratamentului sunt evidente la 60 – 75% din cazuri, dar remisiunile complete după oprirea sa se menţin doar la 20% din cazuri;
- complicaţiile legate de tratamentul cu Interferon nu sunt deloc neglijabile. O menţiune specială necesită neuropatia periferică, ce poate fi agravată de însuşi tratamentul antiviral.

În cazul pacientului prezentat, cel puţin până în acest moment (18 luni de la iniţerea tratamentului), evoluţia se poate încadra în forma de remisiune completă. La 6 luni de la întreruperea tratamentului nu există elemente clinice şi de laborator care să sugereze reactivarea procesului imunologic şi nici complicaţii notabile ale terapeiei cu Interferon. Modul de evoluţie constituie un argument în plus pentru încadrarea etiologică corectă a crioglobulinemiei.

De ce am considerat că acest caz merită a fi prezentat?

În primul rând pentru circumstanţa de diagnostic a hepatitei virale. Crioglobulinemia este o boală rară, dar ca formă de manifestare extrahepatică a hepatitei cronice cu virus C apare la 13 – 54% din persoanele infectate. Aspectul este important pentru că deşi rară, este una din puţinele boli autoimune atât de clar asociată cu infecţia virală (Della Rossa, 2001). Un argument în acest sens este faptul că 70 – 100% din pacienţii cu crioglobulinemie mixtă au Ac anti HVC, după cum la peste 50% din pacienţii cu hepatită virală C există nivele scăzute de crioglobuline mixte. Asocierea este evidentă şi din acest motiv se vorbeşte despre crioglobulinemii HVC pozitive şi - HVC negative. Din punct de vedere practic, în condiţiile în care hepatitele cronice postvirale reprezintă la ora actuală o adevărată epidemie, este de aşteptat o creştere pe măsură a incidenţei sindromului crioglobulinemic. Pe de altă parte sunt binecunoscute complicaţile şi modul lor de evoluţie, adeseori nefavorabil, în ciuda resurselor terapeutice existente. De aceea schemele de tratament antiviral sunt reactualizate permanent (schema prezentată constituie standardul de tratament din 2002).

Scanned with OKEN Scanner

Un aspect important este şi al momentului diagnostic al crioglobulinemiei mixte. Pentru că nu este rară situaţia în care la acelaşi pacient evoluăţia este de la hepatita cu activitate uşoară cu virus C (când sunt prezente nivele scăzute de crioglobuline) la manifestări extrahepatice – sindrom Raynaud, factor reumatoid prezent, atralgii, etc. şi ulterior la sindromul crioglobulinemic tipic. De fapt, acest mod de evoluţie arată relaţia între comportamentul crioglobulinemiei şi istoria naturală a infecţiei cronice cu virus C. De aceea, pacientul care asociază Ac antiHVC şi crioglobuline mixte trebuie atent monitorizat ca evoluţie pe termen lung. Afirmaţia devine mai convingătoare dacă reamintim că aceşti pacienţi au risc de dezvoltare a limfoamelor non Hodkgin (7,5%) şi a carcinomului hepatocelular (4%) (Ferri, Zignego, Pileri, 2002).

2. În al doilea rând pentru particularităţile clinice şi de laborator:

- crioglobulinemia la sexul masculin este mai puţin frecventă (1/3 din cazuri);
- debutul prin sindrom Raynaud este mai rar (25%);
- intensitatea manifestărilor imunologice traduse biochimic prin hipogamaglobulinemie persistentă (de obicei există hipergamaglobulinemie) şi anatomopatologic prin prezenţa depozitelor de hemosiderină.

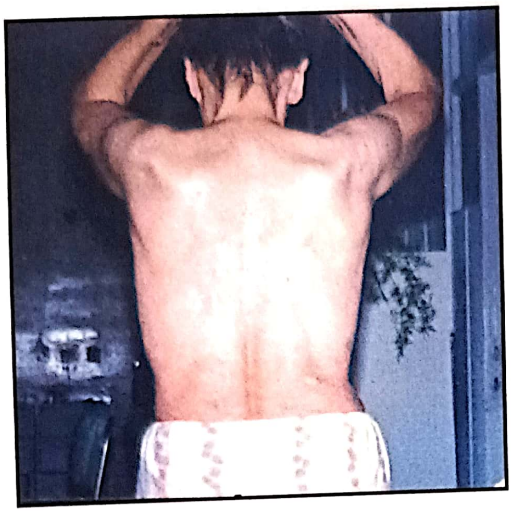
În fine, după aproape 40 de ani de la descrierea sindromului crioglobulinemic, literatura de specialitate se confruntă cu următoarele dileme:

- care este rolul exact al virusului hepatitic C în patogenia bolii, este doar factor declanşator sau şi de autoîntreţinere a manifestărilor clinice?
- care este rolul exact al terapiei antivirale în relaţie cu istoria naturală a bolii (Gross, 1999)?
- de ce resurse terapeutice noi dispunem? vaccinarea anti – HVC sau terapia cu Rituximab va rezolva problema?

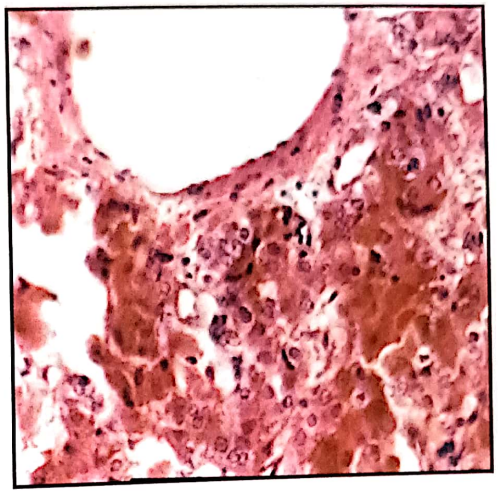
Bibliografie

1. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Vicari O. Interferon alfa – 2a Therapy in Cryoglobulinemia Associated with Hepatitis C Virus. N Engl J Med; 1994; 330: 751 – 756.
2. Zuckerman E, Kere D, Slobodin G. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon – alpha. J Rheumatol 2000; 27: 2172.
3. Ferri C. Crioglobulinemia. Orphanet encyclopedia, October 2002.
4. Durand J M, Cacoub P, Lunnal–Fabiani F. Ribavirin in hepatitis C related cryoglobulinemia. J Rheumatol 1998; 25:1115 – 1117.
5. Casaril M, Capra F, Gabrielli.GB et al. Cryoglobulinemia in hepatitis C virus chronic hepatitis. Effects of interferon – alfa thetapy. J Interferon Cytokin Res 1996; 16: 585 – 588.
6. Cacoub P, Fabiani FL, Musset L et al. Godeau P. Mixed cryogobulinemia and hepatitis C virus. Am J. Med. 1994; 96 (2): 124 – 32.
7. National Institute of Allergy and Infectious Disease. Clinical Research Studies. Rituximab for the Treatment of Hepatitis C Associated Cryoglobulinemic Vasculitis. Protocol Number 02 – I – 0096, 2003.
8. Păun R. Crioglobulinemiile. Tratat de medicină internă. Hematologie (partea a – II – a). Ed. Medicală, Bucureşti, 1999; 650 – 660.
9. Boloşiu H D. Vasculitele sistemice, Ed. ETA, Cluj – Napoca, 1992; 133 – 136.
10. Jennette J C, Falk R J. Small – Vessel Vasculitis. N Engl J Med 1997: 1512 – 1522.

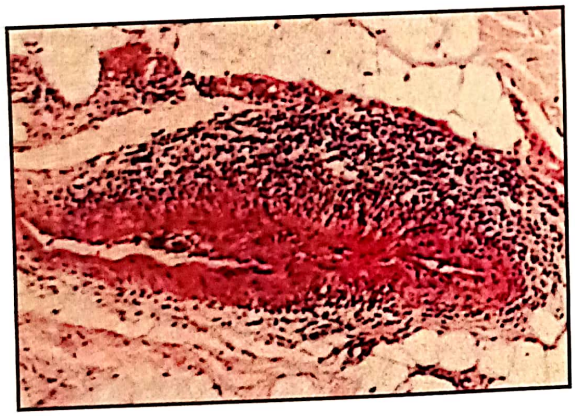
Scanned with OKEN Scanner



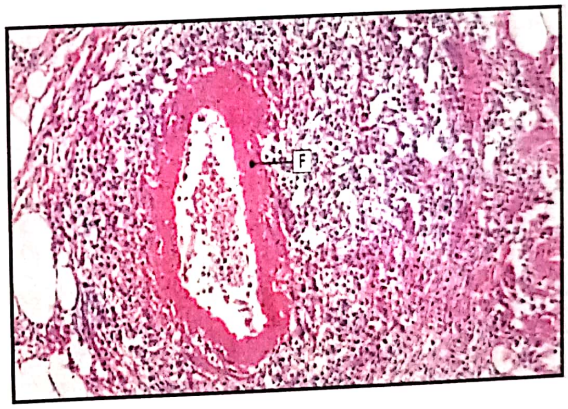
Caz 11. Fig. 11.1. Modificari tegumentare ale pacientei P.E.



Caz 11. Fig. 11.4. Aspect microscopic al tumorii suprarenaliene: feocromocitom cu reacţie cromafină intens pozitivă, pleomorfism nuclear şi incluziuni proteice.

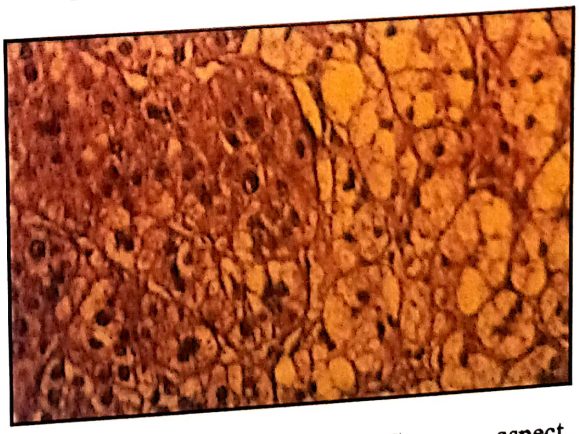


Caz 12. Fig. 12.2. Biopsie musculo-cutanată (vezi descrierea în text).



Caz 12. Fig. 12.5. Aspectul microscopic al biopsiei musculocutanate: infiltrat inflamator la nivelul peretelui arterial şi necroza fibrinoidă (F).

Caz 13. Fig. 13.4. Adenom Conn – aspect macroscopic.

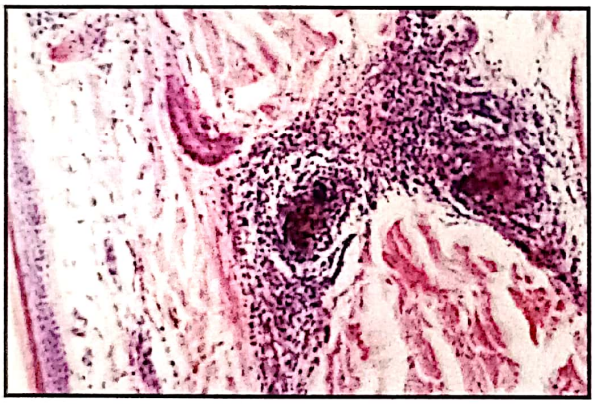


Caz 13. Fig. 13.5. Adenom Conn – aspect microscopic.

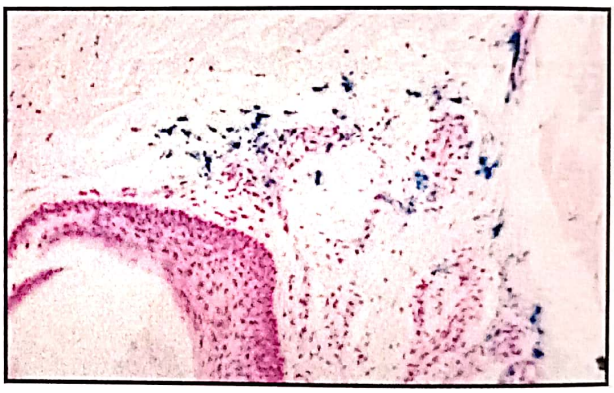
Scanned with OKEN Scanner

Caz 18. Fig. 18. 1. Aspectul ecografic de venă subclaviculară ocupată de tromb organizat fără semnal Doppler şi fără flux la ecografia color.

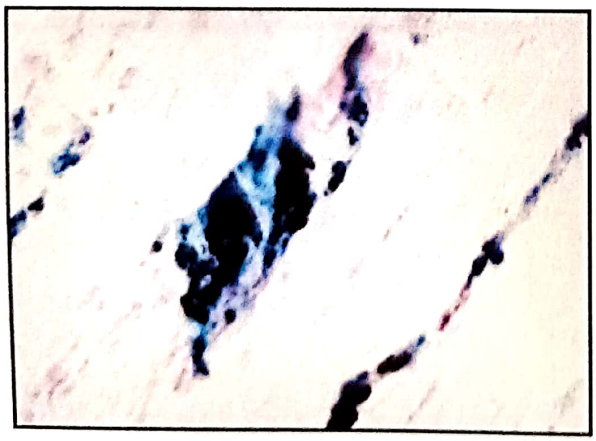
Caz 20. Fig. 20.2. Aspectul purpurei vasculare.



Caz 20. Fig. 20.4. Leziuni de vasculită acută.



Caz 20. Fig. 20.5. Infiltrat inflamator cu mononucleare.



Caz 20. Fig. 20.6. Depozite de hemosiderină.

Caz 20. Fig. 20.7. Leziuni de vasculită în vasa vasorum.

Scanned with OKEN Scanner

21 NEFROPATIA ISCHEMICA PRIN STENOZA ATEROSCLEROTICA A ARTERELOR RENALE CAUZA DE INSUFICIENTA RENALA PROGRESIVA LA VARSTNIC

Liviu Segall, Adrian Covic, Maria Covic

Anamneză:

- R.S., sex masculin, 67ani, internat într-un serviciu de Nefrologie.
- Hipertensiune arterială necontrolată şi insuficienţă renală.
- Tatăl – hipertensiv mulţi ani de zile, decedat de cancer de colon la vârsta de 69 ani. Mama – hipertensivă, decedată la 75 ani prin accident vascular cerebral. Diagnosticat cu HTA esenţială de 35 ani, angină pectorală de efort de 6 ani.
- Fost fumător (55 pachete-an); a abandonat fumatul de 5 ani.

Istoric:

La vârsta de 32 ani, pacientul a fost depistat cu HTA, cu valori in jur de 150/100 mm Hg. O serie de investigaţii efectuate la data respectivă, inclusiv o urografie i.v., nu au relevat nici o cauză de HTA secundară. Au fost recomandate reducerea aportului caloric şi de sare şi tratament cu propranolol. La vârsta de 57 ani, bilanţul clinico-biologic de rutină (inclusiv examenul sumar de urină şi creatininemia) era normal. De la vârsta de 60-61 ani, pacientul începe să prezinte dureri retrosternale legate de efort, iar 3 ani mai târziu este internat într-un serviciu de cardiologie. La acea dată, pacientul avea valori mari ale TA (220/120 mm Hg), iar explorările efectuate au relevat:

- biochimic: o retenţie azotată moderată (creatininemia 1,8 mg/dl, ureea 60 mg/dl);
- ECG - semne de HVS şi un test de efort pozitiv (leziune subendocardică în teritoriul anterior);
- ecocardiografic - hipokinezie usoară la nivelul peretelui posterolateral, FEVS = 56%, HVS concentrică (IMVS = 156 g/m^2), disfuncţie diastolică a VS.

Pacientul urmează ulterior tratament cu atenolol 100 mg/zi, furosemid 40 mg/zi, amlodipină 10 mg/zi, ISDN 60 mg/zi, aspirină 100 mg/zi. De 2 luni prezintă dureri anginoase mai frecvente, dispnee de efort şi claudicaţii intermitente. Medicul său de familie constată că TA nu este controlată (200/100 mm Hg), iar explorările efectuate în ambulator relevă o creatininemie de 3,2 mg/dl şi prezenţa proteinuriei (+) la examenul sumar de urină. Pentru aceste motive pacientul este trimis pentru internare în serviciul de nefrologie.

Scanned with OKEN Scanner

Examen fizic la internare:

Temperatura 36,3° C. IMC = 24 kg/m^2.

Tegumente de aspect normal, fără edeme, livedo sau purpură.

Absenţa adenopatiilor periferice, splina nepalpabilă.

Absenţa artralgiilor/artritei.

Examen pulmonar normal.

Examenul cordului normal. Absenţa suflurilor cardiace. Absenţa semnelor de insuficienţă cardiacă. FC = 74/min, ritmic.

Examenul arterelor relevă sufluri: carotidian stâng, epigastric, paraombilicale bilaterale şi femurale bilaterale. Pulsaţii slabe ale arterelor pedioase şi tibiale posterioare. TA = 195/100 mm Hg.

Examenul abdomenului normal. Rinichi nepalpabili, nedureroşi, absenţa tulburărilor micţionale, urina normocromă.

Examenul neurologic normal.

Ipoteze preliminare

- Nefroangioscleroză benignă hipertensivă;
- Nefropatie glomerulară ignorată;
- HTA malignă;
- Vasculită sistemică;
- Nefropatie ischemică prin: stenoze ale arterelor renale; embolii cu cristale de colesterol.

Explorari paraclinice

Etapa I:

Hematologie: Hb = 10,3 g/dl, Hct = 32%, reticulocite = 0,8%, VSH = 8 mm/1h, GA = 6800/mm^3 cu formula leucocitară normală, Tr = 190.000/mm^3.

Biochimie sangvină: uree = 110 mg/dl, creatinină = 3.4 mg/dl, clearance-ul creatininei = 19 ml/min (determinat după formula $U_{cr}/P_{cr} \times V$), glicemie = 95 mg/dl, colesterol total = 227 mg/dl, HDL-colesterol = 37 mg/dl, trigliceride = 191 mg/dl, LDL-colesterol = 152 mg/dl; proteine totale 69 g/l, albumine = 38 g/dl; CRP = 4 mg/dl).

Examen de urină: sediment urinar – hematii 4/mm^3, leucocite = 2/mm^3; proteinurie = 1,2 g/24 h.

ECG: ritm sinusal 72/min; hipertrofie VS (ISL = 46 mm); Q în DII, DIII, aVF.

Radiografie toracică postero-anterioară: alungirea arcului inferior stâng.

Fund de ochi: îngustare usoară a arterelor retiniene, semnul încrucişării arterio-venoase (stadiul II în clasificarea Keith-Wagner).

Ecografia renală: bilateral – reducerea dimensiunilor renale (diametru longitudinal rinichi stâng = 9,5 cm, rinichi drept = 7,8 cm), reducerea grosimii parenchimului renal, absenţa cicatricilor corticale renale, a leziunilor focale şi a hidronefrozei.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul eco-Doppler carotidian: stenoză carotidiană stângă de 75%.

Examenul eco-Doppler al arterelor membrelor inferioare: ateroscleroză difuză, severă.

Tabel 21.1. Diagnostic diferenţial – HTA cu afectare renală.

Ipoteza de diagnostic	Argumente pro	Argumente contra
HTA malignă	HTA rezistentă la tratament	TAD < 130 mm Hg, FO std. II, absenţa semnelor de anemie hemolitică microan giopatică.
Nefropatie glomerulară cronică	Proteinurie, agravarea unei HTA	Istoric de HTA esenţială, proteinurie modestă (+), absenţa hematuriei şi a cilindruriei, absenţa edemelor, rinichi asimetrici.
Vasculită sistemică	HTA severă	Absenţa sindromului inflamator, a semnelor generale, a afectării cutanate, articulare ori viscerale extrarenale.
Nefroangioscleroza benignă hipertensivă	Istoric de HTA esenţială cu evoluţie îndelungată, pacient vârstnic, proteinurie modestă, prezenţa altor semne de viscera-lizare a TA (HVS, angiopatie retiniană hipertensivă).	Rinichi asimetrici.
Nefropatie ischemică, prin: Stenoze ale arterelor renale	Bărbat vârstnic, fost fumător, HTA refractară la trei medi-camente antihipertensive, sufluri abdominale, simptome şi semne de boală vasculară coronariană şi periferică, rinichi asimetrici, proteinurie modestă, sediment urinar normal.	
Embolii cu cristale de colesterol	Pacient vârstnic, cu manifestări de ateroscleroză, proteinurie modestă, sediment urinar normal	Survin de obicei după o intervenţie radiologică sau chirurgicală vasculară, ori după tratament anticoagulant, se asociază cu insuficienţa renală rapid progresivă, livedo, purpură, emboli retinieni de colesterol, leucocitoză, eozinofilie.

Etapa a II-a:

Examenul eco-Doppler al arterelor renale: Artera renală stângă – creşterea velocităţii sistolice maxime în artera renală stângă (> 200 cm/s), cu fenomen de *aliasing*; reducerea evidentă a fluxului sangvin; traseu de tip *parvus et tardus* la

Scanned with OKEN Scanner

analiza spectrală. Artera renală dreaptă – neidentificabilă; absența fluxului sangvin la nivelul rinichiului drept.

Etapa a III-a:

Arteriografia membrelor inferioare: Stenoze bilaterale, critice (> 70%) ale arterelor iliace și femurale, cu flux poststenotic redus.

Arteriografia renală: Stenoza severă (85%) a arterei renale stângi și ocluzia completă a arterei renale drepte.

Coronarografia: Stenoză proximală severă la nivelul arterei circumflexe și a descendentei anterioare stângi. Obstrucție proximală completă a arterei coronare drepte compensată de circulație colaterală din sistemul coronarian stâng.

Diagnostic pozitiv: Nefropatie ischemică prin stenoză aterosclerotică a arterei renale stângi și obstrucția completă a arterei renale drepte, asociată, probabil, cu nefroangioscleroză hipertensivă.

Comorbidități:

Cardiopatie ischemică – angină pectorală de efort și infarct miocardic vechi postero-inferior:

Arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare stadiul II.

Tratament și evoluție:

S-a efectuat angioplastia arterei renale stângi: prin intermediul unui cateter s-a injectat heparina (2500 UI) în artera renală stângă, urmată de introducerea unui fir ghid și dilatarea zonei stenotice cu balonaș, obținându-se o permeabilitate a arterei de > 50%.

După 2 zile creatininemia a scăzut la 2,8 mg/dl, iar după 6 saptămâni la 2,6 mg/dl. HTA a persistat, dar controlată satisfacator cu atenolol, amlodipină și furosemid (140/85 mm Hg).

După 16 saptămâni creatinina serica era 3,5mg/dl.

Repetarea arteriografiei renale a arătat restenozarea arterei renale stângi. S-a decis și s-a efectuat implantarea unui stent la nivelul arterei renale stângi, cu rezultat imediat bun (stenoza reziduală < 30%).

Dupa 2 luni creatinina serică era 4,6mg/dl, iar după alte 8 luni a crescut până la 6.2 mg/dl.

Examenul echo-Doppler la nivelul arterei renale stângi a aratat permeabilitatea acesteia și velocitatea fluxului în limite normale (44 cm/s), dar indicele de rezistență la nivelul arterelor renale și intraparenchimatos era crescut bilateral.

Discuții

Nefropatia ischemică prin stenoză ateromatoasă a arterelor renale (NISAAR) este cea mai frecventă cauză de insuficiență renală cronică terminală peste vârsta de 65 ani. Ea se întâlnește la 17% dintre pacienții cu cardiopatie ischemică și la

Scanned with OKEN Scanner

29% dintre cei cu arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare. În aceste condiții, rămâne discutată chestiunea dacă angiografia renală merită să fie practicată sistematic, cu ocazia unei coronarografii sau a unei arteriografii a membrelor inferioare.

Diagnosticul diferențial al NISAAR cu nefroangioscleroza benignă hipertensivă (NAS) este dificil. Ambele boli au numeroase caracteristici comune: insuficiența renală la vârstnic, istoric îndelungat de HTA esențială, proteinurie redusă/moderată, rinichi mici, manifestări de ateroscleroză în alte teritorii. Totuşi, NAS are o definiție anatomopatologică şi, în absența biopsiei renale, rămâne un diagnostic de suspiciune. În plus, ea reprezintă o cauză rară de insuficiență renală (doar 1-2% dintre bolnavii cu HTA esentială). De aceea, înainte de a pune un diagnostic de NAS, trebuie exclusă în primul rând NISAAR. Pe de alta parte, cele două condiții patologice pot coexista, cum este probabil şi cazul pacientului nostru.

Elementele clinice cu valoare predictivă pentru NISAAR sunt: (1) sufluri abdominale; (2) retinopatie de grad înalt; (3) simptome sau semne de boală vasculară periferică; (4) HTA refractară la o asociere de ≥ 3 medicamente antihipertensive; (5) creatininemia > 1,4 mg/dl; (6) vârsta > 60 ani; (7) rinichi asimetrici; (8) creşterea creatininemiei sub tratament cu inhibitori ECA. Prezența a 1-2 dintre aceşti factori se asociază cu un risc de NISAAR de 10-20%, iar prezența a 3 factori – cu un risc de > 20%. În cazul nostru, au existat 6 factori de risc, ceea ce a justificat efectuarea investigațiilor imagistice pentru diagnosticul NISAAR. Chiar dacă explorarea echo-Doppler ar fi fost neconcludentă (sensibilitatea diagnostică a metodei nedepăşind 80%), suspiciunea clinică foarte puternică impunea oricum efectuarea angiografiei renale.

Arteriografia renală este investigația diagnostică standard, care poate fi efectuată *a priori* atunci când există elemente de înaltă suspiciune de stenoză a arterei/-lor renale (SAR). Totuşi, date fiind riscurile legate de nefrotoxicitatea substanței de contrast şi de ateroembolism, alte metode, neinvazive, pot fi indicate înaintea arteriografiei: scintigrafia cu MAG_3, cu captopril (care detectează activarea intrarenală a sistemului renină-angiotensină), ecografia duplex a arterelor renale (B-mod şi Doppler; criteriile de diagnostic al SAR sunt cresterea velocității sistolice maxime > 180 cm/s şi raportul velocitate renală/velocitate aortică > 3,5; este o metodă cu o foarte bună sensibilitate şi specificitate, dar foarte dependentă de operator), angiografia-RMN, angiografia-CT spiral.

NISAAR poate avea evoluție progresivă. La cazul nostru creatinina serica a crescut în aproximativ 4 ani de la 1.8 mg/dl la 6.2 mg/dl. Posibilitatea evoluției către tromboza arterei renale impune necesitatea supravegherii pacienților, prin metode imagistice neinvazive (echo-Doppler sau scintigrafie). Pentru prevenirea insuficienței renale cronice terminale, este foarte importantă identificarea pacienților cu risc de atrofie renală (stenoze strânse) şi revascularizarea precoce.

Criteriile de predicție a reversibilității funcției renale după revascularizare nu sunt bine definite, dar au fost sugerate câteva elemente:

- dimensiuni renale > 8-9cm;

Scanned with OKEN Scanner

- evidenţierea angiografică a umplerii retrograde cu substanţă de contrast a arborelui arterial renal din circulaţia colaterală;
- rinichi functional la nefrograma urografică sau izotopică;
- absenţa leziunilor tubulare şi scleroza glomerulară minimă la biopsia renală.

În cazul prezentat s-a luat decizia de a se efectua angioplastia, dat fiind diametrul rinichiului stâng de > 9 cm.

În ceea ce priveste *eficienţa angioplastiei comparativ cu stentarea* în boala renovasculară aterosclerotică, există studii care pledează în favoarea ultimei metode, dacă stenoza nu este ostială, deoarece angioplastia fără stent se asociază cu o rată mare a restenozarii: 75% după 1 an.

Beneficiul revascularizaţiei asupra evoluţiei insuficienţei renale este de cele mai multe ori reprezentat de o stabilizare a sa pe termen mediu, foarte rar de o ameliorare. La cazul prezentat, deşi a doua revascularizare, prin stentare, a fost reuşită, funcţia renală a continuat să se deterioreze progresiv. Aceasta s-a datorat probabil coexistenţei nefroangiosclerozei sau/şi a atero-embolismului, precum şi alterărilor ischemice renale cronice – atrofia tubulară şi fibroza interstitială.

Revascularizaţia renală permite adesea *un control mai bun al HTA*, ceea ce a fost şi cazul pacientului nostru. Nu ne puteam aştepta la dispariţia HTA, data fiind vechimea acesteia (preexistenta NISAAR) şi asocierea insuficienţei renale cronice.

Afectarea vasculară coronariană şi periferică beneficiază, de asemenea, de o procedură de revascularizaţie, fie radiologică, fie chirurgicală.

Este previzibilă, în sfârşit, *evoluţia în timp scurt a pacientului către insuficienţă renală cronică terminală* şi terapie de supleere a funcţiei renale. Dat fiind riscul cardiovascular înalt, prognosticul de viitor rămâne sumbru. Supravieţuirea în dializă a pacienţilor cu NISAAR este redusă, mortalitatea fiind de 30% la 2 ani şi de 60% la 5 ani.

Bibliografie

1. Conlon PJ, O'Riordan E, Kalra PA. New insights into the epidemiology and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease. Am J Kidney Dis 2000; 35: 573–587.
2. Jacobson HR. Nephrology forum: Ischemic renal disease: An overlooked clinical entity. Kidney Int 1998; 34: 729–743.
3. Pickering TG et al. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. In The Kidney, 6th edition, ed. by Brenner BM, Saunders WB, 2000.
4. Plouin PF, Rossignol P, Bobrie G. Atherosclerotic renal artery stenosis: to treat conservatively, to dilate, to stent, or to operate? J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2190-2196.
5. Safian RD, Textor SC. Renal artery stenosis. N Engl J Med 2001; 344: 431-442.
6. Scoble JE. Atherosclerotic nephropathy. Kidney Int 56 (S71) 1999: 106-110.
7. Suresh M, Laboi P, Mamtora H, Kalra PA. Relationship of renal dysfunction to proximal arterial disease severity in atherosclerotic renovascular disease. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 631–636.
8. Van de Ven PJG, Kaatee R, Beutler JJ et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. Lancet 1999; 353: 282–286.
9. Zucchelli P, Zuccallo A. Ischemic nephropathy. J Nephrol 12 1999; (suppl 2): S152-S160.

Scanned with OKEN Scanner

22 NEFROPATIA DIABETICA

Liviu Segall, Adrian Covic, Maria Covic

Date generale:
C.T., sex masculin, 64 ani.
Motivele internarii:
Proteinurie ++++ descoperită la un examen de rutină cu bandeleta urinară.
Crize de angină pectorală de efort
Antecedente patologice personale:
Diabet zaharat tip 2 – diagnosticat de 5 ani, tratat prin dieta si gliclazidă (80 mg x 2/zi), cu obezitate (IMC = 31 kg/m^2); recent – HbA_{1c} = 7,8% (control metabolic mediu).
HTA esenţială, de mulţi ani, tratată cu hidroclorotiazidă 25 mg/zi.
Angină pectorală de efort, fără tratament de fond.
Antecedente familiale:
Mama şi un frate - cu diabet zaharat. Un alt frate - cu angină pectorală şi pontaj aorto-coronarian.
Istoric:
Pacientul prezintă probabil polineuropatie periferică, deoarece descrie o senzaţie de "mers ca pe vată".
Ar putea avea şi neuropatie autonomă, deoarece a prezentat intermitent debacluri diareice în ultimele 18 luni şi are tulburări de dinamică sexuală de 12 luni. Nu acuză simptome de hipotensiune ortostatică.
Nu are simptome sugestive de boală vasculară periferică sau cerebrovasculară.
Nu a fost niciodată la un oftalmolog, dar declară că are o vedere bună, cu excepţia unei diminuări a acuităţii vizuale nocturne în ultimele luni.
Nu are istoric de hematurie, edeme, simptome prostatice sau antecedente de afecţiuni renale.
Condiţii de viată:
A fost pensionat recent. A lucrat toată viaţa într-o fabrică de confecţii.
Nu a fumat niciodată. Consumă ocazional băuturi alcoolice.
Examen fizic:
Afebril. Obezitate moderată – IMC = 31 kg/m^2.
Tegumente de aspect normal. Nu prezintă edeme.
Absenţa adenopatiilor.
Examen pulmonar normal.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul cordului normal. FC = 88/min, regulat. TA = 170/105 mm Hg în clinostatism, 160/100 mm Hg în ortostatism, egală la ambele braţe. Pulsaţii arteriale periferice prezente.

Examenul abdomenului normal. Ficat şi splină nepalpabile.

Rinichi nepalpabili. Micţiuni normale. Urina de aspect normal.

Examenul neurologic relevă o uşoară diminuare a sensibilităţii tactile pe faţă dorsală a degetelor de la picioare. Absenţa semnelor de focar.

Examenul oftalmologic relevă retinopatie proliferativă

Diagnostic preliminar:

- *DIABET ZAHARAT TIP 2 CU NEFROPATIE DIABETICĂ.*

Explorări paraclinice:

Biochimie: glicemie = 188 mg/dl; colesterol total = 246 mg/dl; HDL-colesterol = 28 mg/dl; trigliceride = 298 mg/dl; LDL-colesterol = 158 mg/dl; creatininemia = 1 mg/dl; Ccr (determinat după formula $U_{cr}/P_{cr} \times V$) = 164 ml/min; albumina serică = 35 g/l; proteinurie = 1,55 g/24 h; sediment urinar: rare leucocite, cilindri hialini ++.

Hematologie: Hb = 12,4 g/dl; GA = 4500/mm^3, Tr = 257.000/mm^3.

ECG: ritm sinusal; HVS (ISL = 41 mm).

Ecocardiografia: hipertrofie concentrică a VS (indexul de masa VS = 1.56 g/m^2); fracţia de ejecţie a VS = 59%.

Ecografia renală: ambii rinichi de formă normală, cu contur regulat şi diametru longitudinal de 11.5 şi 12 cm, respectiv, fără semne de obstrucţie.

Diagnostic principal definitiv:

- *NEFROPATIE DIABETICA STADIUL IV (CU PROTEINURIE MANIFESTĂ).*

Comorbidităţi:

Complicaţii cronice ale diabetului: retinopatie proliferativă, polineuropatie, neuropatie autonomă;

HTA, obezitate, hiperlipidemie mixtă;

Angină pectorală de efort.

Discuţii:

Nefropatia diabetică este actualmente cauza cea mai frecventă de insuficienţă renală cronică terminală în majoritatea tărilor occidentale şi, în acelaşi timp, cea mai gravă complicaţie cronică a diabetului. Ea survine la 10-30% dintre diabeticii de tip 2. Este nefropatia a cărei incidenţă creşte cel mai rapid, cu 10-15% pe an.

Pacienţii cu diabet zaharat tip 2 dezvoltă nefropatie diabetică relativ precoce - spre deosebire de cei cu diabet de tip 1 - din cauza evoluţiei subclinice a diabetului mult timp anterior diagnosticului.

Scanned with OKEN Scanner

În diabetul de tip 1 afectarea renală are practic întotdeauna ca substrat anatomo-patologic glomeruloscleroza diabetică, şi aceasta este aproape constant asociată retinopatiei diabetice. Dimpotrivă, o nefropatie proteinurică aparută la un pacient cu diabet de tip 2 poate avea cauze şi aspecte histologice variate: glomeruloscleroză diabetică (1/3 din cazuri), nefroangioscleroză şi leziuni predominant tubulo-interstiţiale (1/3) ori glomerulopatie non-diabetică (1/3). În plus, 30-40% din cazurile de nefropatie diabetică din diabetul de tip 2 nu se asociază cu retinopatie diabetică. De aceea, puncţia-biopsie renală poate fi indicată în diabetul de tip 2, în următoarele situaţii:

- absenţa retinopatiei;
- diabet cu vechime < 2 ani;
- asocierea unei hematurii;
- instalarea brutală a unei insuficienţe renale ori a unui sindrom nefrotic pe fondul unei nefropatii diabetice cunoscute;
- apariţia unor semne clinice sau biologice sugestive pentru o alta maladie (de exemplu, lupus).

La cazul prezentat, existau semne caracteristice de nefropatie diabetică: proteinuria, hiperfiltrarea glomerulară, asocierea retinopatiei proliferative; în aceste conditii *puncţia-biopsie renală nu este indicată.*

Pacientul prezentat are multipli factori de risc cardiovascular (diabet zaharat de tip 2, HTA, dislipidemie, obezitate). Asocierea acestor factori este frecventă, constituind *sindromul X metabolic*, care include ca element patogenic central insulino-rezistenţa.

Hipertensiunea arterială este de doua ori mai frecventă la pacienţii diabetici decât la cei non-diabetici şi reprezintă un important factor de risc de morbi-mortalitate cardiovasculară, precum şi de progresie a retinopatiei şi a nefropatiei diabetice. S-a dovedit că reducerea atât a TA, cât şi a proteinuriei diminuă semnificativ rata de progresie a nefropatiei diabetice (ca şi a altor nefropatii glomerulare). Ideal, acest pacient ar trebui să primească un tratament cu *inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)*, deoarece aceşti agenţi scad TA, determină regresia hipertrofiei VS, diminuă proteinuria, reduc rata deteriorării funcţiei renale, nu influenţează metabolismele glucidic şi lipidic. Efectul nefroprotector al IECA pare a fi superior altor clase de medicamente antihipertensive, probabil datorită scăderii mai marcate a presiunii intraglomerulare şi a proteinuriei, ca urmare a acţiunii vasodilatatoare asupra arteriolei eferente. Beneficiul tratamentului cu IECA este la fel de important la pacienţii cu nefropatie diabetică non-hipertensivi, la fel ca şi la cei hipertensivi. În plus, aşa cum a aratat studiul *HOPE*, IECA scad dramatic riscul evenimentelor cardiovasculare la pacienţii diabetici, ca şi la cei nediabetici. Efectele secundare cele mai frecvente ale IECA sunt tusea, hiperkaliemia şi cresterea creatininemiei. Aceasta din urma nu impune întotdeauna oprirea tratamentului, dar o creştere continuă a creatininemiei sub IEC (cu peste 20-30%) sugerează stenoza bilaterală a arterelor renale.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă la pacienţii hipertensivi non-diabetici, obiectivul tratamentului antihipertensiv este reducerea TA < 140/90 mm Hg, la pacienţii diabetici se impune ca nivelul TA-ţintă să fie mai coborât, < 130/80 mm Hg, deoarece, asa cum au demonstrat studiile *HOT* şi *UKPDS*, sub acest nivel se reduce semnificativ riscul de IMA şi mortalitatea cardiovasculară. Acest obiectiv este recomandat şi de *National Kidney Foundation*. Mai mult, pentru pacienţii cu nefropatii glomerulare (de orice natură), cu proteinurie > 1 g/24 h, grupul de experţi al *JNC VI* indică drept obiectiv terapeutic valorile TA < 125/75 mm Hg.

Alte clase de medicamente antihipertensive pot fi la fel de favorabile la diabetici, ca *beta-blocantele* sau *blocanţii canalelor de calciu.*

În studiul *UKPDS*, *atenololul* s-a dovedit la fel de benefic ca si IECA în ceea ce priveşte nefroprotecţia la subiecţii hipertensivi cu diabet zaharat tip 2, deşi acest studiu nu s-a adresat în mod specific pacienţilor cu nefropatie diabetică constituită. Beta-blocantele sunt de asemenea, în mod particular, benefice la pacienţii cu angină pectorală, precum pacientul nostru. Mulţi clinicieni evită să administreze beta-blocante la diabetici, temându-se de riscul mascării simptomelor simpato-adrenergice în caz de hipoglicemie de catre aceste medicamente. De fapt, aceasta reprezintă mai mult o problemă teoretică decât una reală, mai ales dacă se folosesc beta-blocante selective, iar hipoglicemiile sunt foarte rare la pacienţii cu diabet de tip 2 ce nu sunt trataţi cu insulină. Riscul agravării unei ischemii periferice poate fi de asemenea evitat dacă se folosesc beta-blocante cardio-selective, cu ASI sau cu efect vasodilatator asociat.

Antagoniştii calcici non-dihidropiridinici (ca *verapamilul* şi *diltiazemul*) sunt de asemenea avantajoşi, deoarece induc vasodilataţie predominant la nivelul arteriolei eferente, ca şi IECA (dar într-o mai mică masura decât aceştia). Mai multe studii de mică anvergură au relevat efecte comparabile din punct de vedere al prognosticului renal ale acestor agenţi cu cele ale IECA, deşi studiile mari lipsesc. În schimb, antagoniştii calcici dihidropiridinici (ca *nifedipina*, mai ales cea cu acţiune scurtă) inrăutăţesc prognosticul renal, probabil din cauză ca induc vasodilataţia arteriolei aferente şi cresterea presiunii intraglomerulare. De aceea, ei nu sunt recomandabili, decât în asociere cu IECA ori cu blocanţi ai receptorului angiotensinei II.

Blocanţii receptorilor angiotensinei II au o acţiune similară IECA şi, probabil, beneficii similare în privinţa nefroprotecţiei, deşi nu există încă studii mari pe această tema; în plus, nu produc tuse.

Alţi agenăi antihipertensivi, precum *alfa-blocantele*, lipsite de efect antiproteinuric, nu diminuă rata progresiei bolii cardiovasculare şi renale.

Astfel, opţiunile terapeutice pentru pacientul prezentat ar fi, in ordine:

- un IECA;
- un blocant al receptorilor AT II;
- un blocant al canalelor de calciu, de preferinţă non-dihidropiridinic;
- un beta-blocant.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă o biterapie este necesară, probabil cea mai bună combinaţie ar fi: 1) IECA + antagonist calcic non-dihidropiridinic; 2) IECA + beta-blocant; 3) IECA + diuretic tiazidic. Când este necesar un al treilea agent, acesta trebuie să fie obligatoriu un diuretic, daca el nu a fost deja introdus în treapta a doua. Studiul *UKPDS* a relevat că peste 60% dintre diabeticii de tip 2 hipertensivi necesită două medicamente antihipertensive, şi aproape 1/3 au nevoie de 3 sau mai mulţi agenţi pentru controlul HTA.

Controlul glicemic este un obiectiv terapeutic de importanţă discutabilă la acest pacient. Studiul *UKPDS*, a arătat ca un bun control glicemic la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 proaspăt diagnosticat permite reducerea semnificativă a riscului de retinopatie şi nefropatie diabetică, precum şi reducerea moderată (nesemnificativă statistic) a riscului de infarct miocardic. În schimb, odată instalată nefropatia diabetică, fie ea incipientă (cu microalbuminurie) ori clinic manifestă (cu proteinurie), la un pacient cu diabet de tip 2, rata sa de progresie către insuficienţă renală nu mai pare să fie influenţată de calitatea controlului glicemic. Totuşi, importanţa normoglicemiei este repusă în discuţie de demonstrarea recentă a dispariţiei complete a leziunilor de nefropatie diabetică la pacienţi cu dublă grefă, de rinichi şi de pancreas, după 20 de ani de la transplantare!

Dislipidemia, factor esenţial de risc cardiovascular şi de progresie a bolii renale necesită tratament cu un *inhibitor de HMG-CoA reductază*. Numeroase studii au aratat că aceşti agenţi au efecte antiaterogene independente de efectul hipolipemiant (antiinflamator, antiagregant plachetar) şi pot reduce rata de declin a funcţiei renale în nefropatiile glomerulare. La cazul prezentat, se va urmări un LDL-colesterol-ţinta < 100 mg/dl, conform recomandarilor *NCEP* pentru pacienţii cu cardiopatie ischemică.

Bibliografie

1. American Diabetes Association. Position statement on diabetic nephropathy. Diabetes Care 2000; 23 (Suppl. 1): S69-S75.
2. Barnes DJ, Pinto JR, Viberti GC. The patients with diabetes mellitus. In Davison AM et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2nd edition, 1998
3. Dupuy CA, Race JM. L'insuffisance renale chez le diabetique. Janssen-Cilag, 2000.
4. Gherasim L, Ionescu-Targoviste C. Nefropatia diabetica. In: Medicina interna, sub red. Gherasim L, vol IV Bolile aparatului renal, Ed. Medicală, Bucuresti, 2002.
5. Guidelines Subcommittee. 1999 WHO-ISH guidelines for the management of hypertension. Journal of Hypertension 1999; 17:151-183.
6. Jandeleit-Dahm K, Cooper ME Hypertension and diabetes. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002;11(2): 221-8.
7. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32: S142-S156.
8. Ritz E, Tarng DC. Renal disease in type 2 diabetes. Nephrol Dial Transplant. 2001; 16 Suppl 5: 11-8.
9. The National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Council. A position paper on the treatment of hypertension in diabetes to preserve renal function. American Journal of Kidney Diseases, 2001.

Scanned with OKEN Scanner

10. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-153.
11. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). British Medical Journal 1998; 317: 703-713.

Scanned with OKEN Scanner

23 SINDROMUL GOODPASTURE

Irina Buhăescu, Adrian Covic, Maria Covic

Date generale

G.C., sex masculin, 46 de ani, din mediu urban, mecanic auto.

Motivele internării

- Febră;
- Dispnee ;
- Tuse cu expectoraţie hemoptoică;
- Edeme la membrele inferioare;
- Oligurie;
- Mialgii, artralgii.

Istoricul bolii

Este vorba de un pacient fără antecedente patologice semnificative până în urmă cu 2 luni, când, în urma unui control la medicul de familie, justificat de apariţia unei stări de astenie fizică însoţită de cefalee, este diagnosticat cu hipertensiune arterială (valori ale TA sistolice de până la 170 mm Hg). Nu urmează nici un tratament, ignorând starea de astenie, pe care o atribuie oboselii şi suprasolicitării de la locul de muncă.

Cu o lună în urmă, este internat la Spitalul de Pneumoftiziologie pentru stare febrilă şi tuse cu expectoraţie mucoasă, intermitent hemoptoică. Radiografia toracică arată infiltrate nodulare cu tendinţă la confluare pe ambele arii pulmonare. Intradermoreacţia la tuberculină este negativă. Examenul microscopic al sputei este negativ pentru *Mycobacterium tuberculosis*. Cultura sputei izolează şi identifică *Streptococcus pneumoniae*. Este tratat cu antibiotice cu spectru larg, pe cale generală, (*Augmentin*), timp de 7 zile, fără efect. Pacientul mai prezintă edeme importante la membrele inferioare şi valori ridicate ale TA (170/100 mmHg), pentru care este tratat cu *hidroclorotiazidă* şi *felodipină*. Un examen sumar de urină arată prezenţa proteinuriei şi a hematuriei microscopice, funcţia renală fiind normală (creatininemia = 1,1 mg/dl).

După o săptamână la domiciliu, în care persistă starea de astenie marcată, subfebrilitatea, hemoptiziile, şi se accentuează edemele la membrele inferioare, apare dispneea şi se instalează o reducere progresivă a diurezei, pacientul este adus de urgenţa de familie la Clinica de Nefrologie.

Scanned with OKEN Scanner

Condiţii de viaţă
Mare fumător (25 pachete-an).
Examenul fizic
Stare generală influenţată, febra 38^0 C.
Surplus ponderal de 12 kg (82 kg, faţă de greutatea anterioară obişnuită de 70 kg). Edeme importante la membrele inferioare, moi, care lasă godeu.
Paloare, cianoza buzelor.
Dispnee, cu polipnee, 30 respiraţii/min. Tuse cu expectoraţie muco-purulentă şi hemoptoică. Ascultaţia pulmonară: raluri crepitante în 2/3 inferioare a ambelor arii pulmonare.
Zgomotele cordului ritmice, tahicardice 100/min, fără sufluri cardiace. Turgescenţa venelor jugulare externe de grad III, cu reflux hepato-jugular. TA = 180/120 mm Hg.
Hepatomegalie, cu marginea inferioară la 3-4 cm sub rebordul costal.
Urini hipercrome, tulburi. Oligurie, 400 ml/24h.
Sistem nervos normal.

Ipoteze de diagnostic
Pacientul prezintă un tablou clinic ce asociază:
- manifestări generale: astenie, febră, mialgii, artralgii;
- manifestări renale: edeme, HTA, oligurie, proteinurie, hematurie;
- manifestări respiratorii: tuse cu expectoraţie muco-purulentă şi hemoptoică, dispnee, infiltrate pulmonare.

În aceste condiţii, se suspectează:
- boală autoimună, cu afectare multisistemică, renală şi pulmonară, de exemplu granulomatoză Wegener sau sindrom Goodpasture;
- glomerulonefrită difuză acută post-infecţie respiratorie (pneumonie);
- insuficienţă renală acută, în context de sepsis cu origine respiratorie;
- insuficienţă cardiacă, de cauză necunoscută şi insuficienţă renală secundară.

Explorarile paraclinice relevă:
Hipoxemie marcată: SaO_2 = 70%, în aerul ambiant;
Sindrom inflamator: CRP = 210 mg/dl; VSH = 110 mm/h; hiperleucocitoză = 14.300/mm^3, cu neutrofilie = 90%; fibrinogen = 547 mg/dl; hipo-albuminemie = 28 g/l;
Anemie: Hb = 7,5 g/dl, Ht = 22,6%, VEM = 75μ^3, sideremie = 40 γ/dl;
Retenţie azotată: creatinina = 9,8 mg%, uree = 242 mg%;
Tulburări electrolitice şi acido-bazice: hiperpotasemie = 6 mEq/l, acidoză metabolică, RA = 12 mEq/l;
Proteinurie = 2 g/24 ore;
Hematurie microscopică (hematii dismorfice);
Explorări imunologice: C_3, C_4 – normale, ASLO - negativ, p-ANCA şi c-ANCA - negativi, Ac anti MBG prezenţi;

Scanned with OKEN Scanner

Markeri virali: AgHBs - negativ, Ac anti-VHC - negativ, HIV – negativ;

Hemoculturi – negative;

Radiografia toracică: opacităţi nodulare, cu tendinţă la confluare, pe ambele arii pulmonare. Cord de dimensiuni normale.

Ecografia renală: ambii rinichi de dimensiuni normale, cu ecogenitate crescută, fără distensie pielo-caliceală.

Electrocardiograma: Tahicardie sinusala 100/min. Unde T înalte, ascuţite, simetrice in V3, V4, V5 (sugestive pentru hiperkaliemie);

Ecocardiografie: Cavităţi cu dimensiuni normale, contractilitate normală, grosimea pereţilor VS normală, valve cu aspect şi funcţie normale;

Fund de ochi: normal

Fig. 23.1. Radiografia toracică: opacităţi nodulare, cu tendinţă la confluare, pe ambele arii pulmonare. Cord de dimensiuni normale.

Diagnostic de etapă:

Glomerulonefrită rapid progresivă, susţinută de următoarele elemente:

Insuficienţa renală acută - retenţie azotată instalată recent (creatininemie normală în urmă cu 1 lună), rinichi de dimensiuni normale, absenţa semnelor de visceralizare a HTA;

Sindrom nefritic - proteinurie, hematurie microscopică, edeme, hipertensiune arterială.

Puncţia-biopsie renală:

Microscopie optică:

Proliferare extracapilară (semilune/ "*crescents*"), interesând 90% din glomeruli. Inflamaţie extensivă, interstiţială şi periglomerulară, fără granuloame. Vase renale de aspect normal (fig. 23.2., vezi planşa color III).

Imunofluorescenţa a evidenţiat depozite liniare de IgG de-a lungul membranei bazale glomerulare (fig. 23.3., vezi planşa color III).

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic pozitiv:

- *SINDROM GOODPASTURE*, susţinut de asocierea de:

glomerulonefrită rapid progresivă, extracapilară, cu depozite liniare de Ig de-a lungul membranei bazale glomerulare, Ac anti-MBG prezenţi în ser;

hemoragii intra-alveolare (hemoptizii, dispnee, infiltrate pulmonare, anemie acută).

Diagnostic diferenţial

Granulomatoză Wegener: glomerulonefrită rapid progresivă, cu afectarea tractului respirator inferior (tuse, dispnee, hemoptizii, infiltrate pulmonare bilaterale) în contextul unor manifestări generale sugerând o vasculită sistemică (febră, alterarea stării generale, mialgii, artralgii). Contraargumente: absenţa leziunilor necrotice vasculare şi a granuloamelor pe fragmentul de biopsie renală, absenţa anticorpilor p-ANCA si c-ANCA, aspectul liniar al depozitelor imune în IF pe biopsia renală.

Glomerulonefrită post-infectioasă: sindrom nefritic acut, cu insuficienţă renală acută, apărut la un pacient cu antecedente recente de pneumonie pneumococică. Contraargumente: evoluţie rareori atât de gravă, valori normale ale fracţiunilor complementului seric, aspectul histologic renal.

Insuficienţă cardiacă: nu există semne ECG, radiologice şi ecocardiografice sugestive de insuficienţă cardiacă.

Insuficienţă renală acută prin necroză tubulară acută în context septic: infirmată histologic.

Tratament

Date fiind numeroasele elemente clinice şi paraclinice care pledau pentru diagnosticul de glomerulonefrită rapid progresivă, tratamentul cu viză patogenică a fost iniţiat încă înainte de aflarea rezultatului examenului histologic, şi a constat în:

- hemodializă, cu ultrafiltrare, pentru corectarea şi a hiperpotasemiei;
- oxigenoterapie;
- 3 sedinţe consecutive de plasmafereză;
- bolusuri i.v. a câte 1g/zi de *metilprednisolon*, 3 zile consecutive, urmate de *prednison* per os 1 mg/kg/zi;
- un bolus i.v. de 1g de *ciclofosfamidă*.

Evoluţie

Pacientul s-a ameliorat spectaculos pe plan respirator, înca după prima sedinţă de hemodializă cu ultrafiltrare: ascultaţia pulmonară s-a normalizat, au disparut hemoptiziile şi dispneea. Infiltratele pulmonare de pe radiografia toracică, deşi în netă rezoluţie, au persistat până la 1 lună de la internare. Starea generală s-a îmbunătăţit simţitor, a dispărut febra.

În ziua a 3-a: agravarea anemiei pâna la Hb de 5,8 mg%, concomitentă cu o agravare a dispneei şi o accentuare a infiltratelor nodulare pulmonare, a ridicat

Scanned with OKEN Scanner

suspiciunea de repetare a hemoragiilor intra-alveolare, necesitând transfuzii de masă eritrocitară.

Din punctul de vedere al funcţiei renale, evoluţia nu a fost la fel de satisfăcătoare. În ciuda tratamentului patogenic administrat (corticoterapie, ciclofosfamidă, plasmafereză), pacientul a rămas oliguric, evoluând chiar spre anurie. Lipsa de reluare a funcţiei renale a determinat continuarea terapiei de supleere renală, iniţial în funcţie de parametrii clinici (în principal după starea de hidratare) şi biologici (valorile produşilor de retenţie azotată, potasemie), ulterior în ritm de 3 sedinţe/săptămână.

Pacientul a fost externat după o lună, cu stare generală bună, afebril, normotensiv, cu edeme discrete la membrele inferioare, dar anuric. Terapia de fond a constat în *prednison*, 20 mg/2 zile. S-a continuat hemodializa, 3/7.

Pacientul nu şi-a reluat funcţia renală. Având în vedere lipsa de raspuns la tratament, corticoterapia a fost redusă şi apoi oprită, ciclofosfamida nu a mai fost reluată. Pacientul a rămas în program de hemodializă cronică.

Discuţii

Ne-am confruntat cu o formă rară de glomerulonefrită rapid progresivă idiopatică, cu Ac anti-membrană bazală glomerulară, diagnosticat şi tratat probabil tardiv.

Absenţa răspunsului favorabil al funcţiei renale la terapia patogenică este legată de această întârziere. Prezenţa oliguriei în momentul diagnosticului şi valorile mari ale retenţiei azotate (creatinina > 4 mg%) sunt factori predictivi negativi ai răspunsului la tratament.

Sindromul Goodpasture

Sindromul Goodpasture constă din triada: hemoragii alveolare difuze, glomerulonefrită crescentică şi prezenţa în circulaţie a anticorpilor anti-membrană bazală glomerulară.

Prima observaţie datează din 1918, aparţinându-i lui *Goodpasture*, care descria cazul unui tânar decedat prin insuficienţă respiratorie acută în cursul epidemiei de gripă din acel an. În 1955, *Parkin* descrie 3 cazuri de hemoragie pulmonară şi nefrită, iar în 1958, *Stanton* şi *Tang* raportează o serie de pacienţi de sex masculin, cu hemoragie pulmonară şi afectare glomerulară. Descoperirea anticorpilor antimembrană bazală glomerulară în 1967 a dus la înţelegerea patogeniei acestui sindrom.

Fiziopatologie

Sindromul Goodpasture este o afecţiune autoimună. Prezenţa autoanticorpilor anti-MB glomerulară duce la leziuni tisulare, prin legarea acestor anticorpi de epitopii din MB glomerulară (reacţie de hipersensibilitate de tip II), mai rar din membrana bazală alveolară. Antigenul din MBG a fost identificat în domeniul non-colagenic al colagenului de tip IV. Legarea preferenţială a anticorpilor de MB

Scanned with OKEN Scanner

glomerulare si alveolare se explică printr-o mai mare accesibilitate a epitopilor şi o mai mare reprezentare la acest nivel a lanţurilor alfa$_3$ ale colagenului.

Legarea anticorpilor de MB alveolară, de obicei împiedicată de endoteliul alveolar, se pare că este favorizată de anumiţi factori: infecţii respiratorii superioare, bacteriemie, fumat, concentraţii mari ale oxigenului în aerul inspirat. Aceşti factori pot produce alterări moleculare la nivelul membranelor bazale, "demascând" anumite antigene care vor declansa ulterior reacţia autoimună. Un alt mecanism ar fi cel iniţiat de antigene străine organismului (Ag virale, de exemplu), care prezintă o reactivitate încrucişată cu membranele bazale.

Rolul factorilor genetici este demonstrat de incidenţa mai mare a sindromului Goodpasture la pacienţii cu HLA DR2. Afectarea glomerulară este mai severă în asociere cu HLA B$_7$.

Frecvenţa

Este o boală rară, reprezentând 1-2 % din glomerulonefritele rapid progresive. Într-un spital general, se poate diagnostica un caz de Goodpasture la fiecare 2 ani, faţă de 2 cazuri de vasculită sistemică în fiecare lună.

Tabel 23.1. Cauze de glomerulonefrită crescentică la 278 de pacienţi.

Idiopatică	21 %
Poliangeita microscopică	19 %
Sindrom Goodpasture	15 %
Granulomatoza Wegener	12 %
Purpura Henoch-Schonlein	9 %
Nespecificată	6 %
GN primitive	6 %
Nefropatie lupică	4 %

Heilmann 1987, Keller 1989, Ritz 1991, Levy 1994, Angangco 1994

Boala este de 2-9 ori mai frecventă la sexul masculin, fiind, de asemenea, mai des întâlnită la albi şi la populatia din Noua Zeelandă. Există două vârfuri de incidenţă: la bărbaţi tineri, între 20 şi 30 de ani, şi la femei vârstnice, între 60 şi 70 de ani.

Manifestări clinice

În 60-80% din cazuri coexistă manifestările renale şi respiratorii. În doar 20% din cazuri există afectare renală unică, mai puţin de 10% din cazuri prezentându-se ca sindrom pulmonar unic.

Manifestări respiratorii: tuse cu expectoraţie hemoptoică, dispnee. Hemoragiile pulmonare masive pot duce la insuficienţa respiratorie acută, cu anemie severă feriprivă.

Manifestări generale: febră, frison, scădere ponderală, greţuri şi vărsături, artralgii.

Manifestări renale: tabloul obişnuit este de glomerulonefrită rapid progresivă. Semnele renale sunt, de obicei, inconstante şi tardive: edeme la membrele inferioare, HTA, hematurie, oligurie. Hematuria microscopică este atribuită

Scanned with OKEN Scanner

necrozei glomerulare şi proliferării celulare. Proteinuria este moderată, în general sub-nefrotică. Insuficienţa renală, frecventă în momentul diagnosticului, poate evolua uneori foarte rapid.

Examene paraclinice

- Sindrom inflamator: hiperleucocitoză, VSH accelerată, CRP şi fibrinogen crescute.
- Anemie hipocromă, microcitară, hiposideremică secundară hemoragiilor intrapulmonare şi sechestrării fierului în macrofagele alveolare.
- Hipoxemie, hipocapnie.
- Creşterea capacităţii de difuziune a monoxidului de carbon prin legarea CO de hemoglobina intra-alveolară.

GNRP:

-tablou biologic de sindrom nefritic acut persistent.
-hematurie microscopică/macroscopică, cilindri hematici.
-proteinurie, de abundenţă variabilă, de obicei non-nefrotică.
-retenţie azotată instalată rapid şi progresiv.

- Ac anti-MBG, identificaţi în ser prin metoda radioimunologică, imunoenzimatică (Elisa) sau imunofluorescentă indirectă sau pe fragmentul de biopsie renală incubat cu anticorpi fluorescenţi anti MBG.
- Ac p- şi c-ANCA pot fi prezenţi la 1/3 din bolnavii cu sindrom Goodpasture.
- ASLO, complement seric, anticorpi anti-nucleari – normale.

Radiografia toracică:

- infiltrate bilaterale nodulare, hilare, simulând un edem pulmonar acut hemodinamic. Dispar în câteva zile, reapărând în condiţiile repetării hemoragiilor intra-alveolare.
- de aspect normal în 18% din cazuri.

Puncţia biopsie renală

Microscopia optică - glomerulonefrită crescentică: proliferare a celulelor epiteliale ale capsulei Bowmann, care ocupă camera urinară şi comprimă ghemul glomerular. Crescentul poate fi segmentar, ocupând doar o parte din camera urinară sau circumferenţial. Pentru susţinerea diagnosticului, este necesară evidenţierea crescentului în >50% din glomeruli. Afectarea a >80% din glomeruli se însoţeşte de anurie, iar prognosticul renal este rezervat.

Imunofluorescenţa - depozite liniare de IgG şi C_3 de-a lungul membranei bazale glomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

Principii de tratament

Tratamentul simptomatic:

- hemodializa depletivă în cazul pacienţilor oligoanurici sau tratament cu diuretice de ansă (furosemid, bumetanid) la cei non-oligurici;
- oxigenoterapie;
- transfuzii de masă eritrocitară când anemia este severă (Hb<6 mg%).

Tratamentul patogenic

Plasmafereza

Rolul ei benefic este legat de capacitatea de a îndepărta rapid anticorpii anti MBG circulanţi şi alţi factori ai inflamaţiei (complementul). Plasmafereza este indicata în toate cazurile confirmate de sindrom Goodpasture, dar şi în situaţiile ameninţătoare vital (hemoragii intra-alveolare), fără a mai aştepta rezultatul determinării Ac anti MBG sau al biopsiei renale. Se vor realiza schimburi plasmatice de 2-4 l/zi, 5-15 zile, în funcţie de evoluţie.

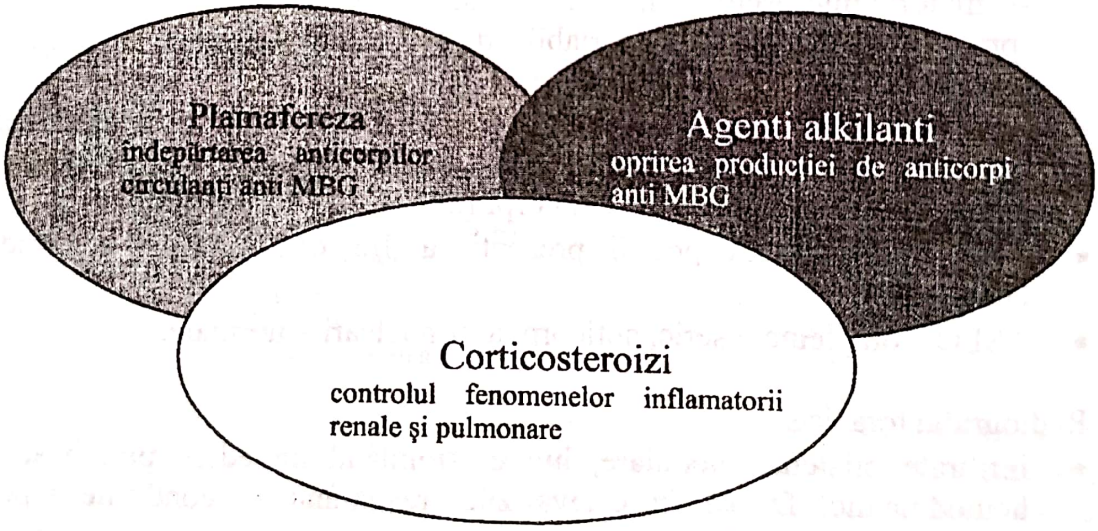


Fig. 23.4. Tratamentul patogenic în sindromul Goodpasture.

Un procent de 40% din pacienţii trataţi prin plasmafereza nu evoluează spre IRC terminală[10]. Cel mai mare studiu privind rezultatele plasmaferezei la bolnavii cu sindrom Goodpasture (100 de pacienţi) a arătat că:

- 6/7 pacienţi cu funcţie renală normală au avut evoluţie favorabilă;
- 75% din pacienţii cu creatinină <620 µmoli/l s-au ameliorat;
- doar 1 pacient din 12 cu creatinina >620 µmoli/l s-a ameliorat;
- nici unul din cei 58 de pacienti care au avut nevoie de dializa nu s-a ameliorat.

Scanned with OKEN Scanner

Terapia imunosupresoare

Mecanism: inhibă producerea de anticorpi şi hipersinteza lor de rebound la oprirea plasmaferezei.

Ciclofosfamida p.o.: 2 mg/kg/zi, 6 luni + Prednison 1-1,5 mg/kg/zi, doză care trebuie scazută treptat şi întreruptă după 6 luni.

În cazurile ameninţătoare vital, de hemoragie intra-alveolar, se administrează Metilprednisolon 1 g/zi, intravenous, 3 zile, urmat de corticoterapie per os: Prednison 1 mg/kg/zi, şi Ciclofosfamida iv 1 g/m^2, repetat la 1 lună, 6 luni consecutiv.

Prognostic

Cel mai important element de prognostic în cazul sindromului Goodpasture este precocitatea diagnosticului şi a terapiei.

Înainte ca tratamentul actual să fie disponibil, rata mortalităţii depăşea 90%, supravieţuirea medie a pacienţilor cu sindrom Goodpasture fiind de 4 luni[2]. Terapia agresivă (plasmafereza, corticosteroizi şi agenţi imunosupresori) a îmbunătăţit simţitor supravieţuirea, care este de 80% la 5 ani. Deteriorarea definitivă a funcţiei renale este întâlnită în 30%- 50% din cazuri.

Tabelul 23.2 Recuperarea functiei renale (%) la 1 an de la diagnostic la pacienţii cu sindrom Goodpasture.

Autor/an/nr. pacienţi	creatinina < 600 µmoli/l	creatinina > 600 µmoli/l
Johnson 1985 (17)	69	0
Walker 1985 (22)	82	18
Bouget 1990 (13)	50	0
Herody 1993 (29)	93	0
Merkel 1994 (32)	64	0
Daly 1996 (40)	20	0

Tabelul 23.3. Prognosticul pacienţilor cu sindrom Goodpasture la 1 an de la diagnostic (Levy, Ann Intern Med, 2001).

	N	Supravieţuirea pacienţilor %	Supravieţuirea renală %
Creat < 5 mg/dl	19	100	95
Creat > 5 mg/dl	13	83	82
Dializa	39	65	8

În cazul pacienţilor transplantaţi renal, există posibilitatea – rară – a recidivei bolii pe rinichiul transplantat, însă acest lucru nu se însoţeşte întotdeauna de pierderea grefei renale.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. Kanfer A, Kourilsky O, Peraldi MN. Nephrologie et troubles hydro-electrolytiques. Masson, Paris, 2001: 51-53.
2. Sharma S, Verelli M. Goodpasture syndrome. e-medicine (www.eMedicine. com), 2003.
3. Meyrier A et al. Maladies renales de l'adulte. Ellipses, Paris, 1993: 207-211.
4. Glassock R, Henrich W. Management of rapidly progressive glomerulonephritis - case presentation. Hospital Practice, 2000.
5. Kluth DC, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane disease. J Am Soc Nephrol 1999; 10(11): 2446-53.
6. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary-renal syndrome: a 4 year, single center experience. Am J Kidney Disease 2002; 39(1): 42-7.
7. Salama AD, Levy JB, Lightstone L, Pusey CD. Goodpasture's disease. Lancet 2001; 358: 917-20.
8. Turner AN. Goodpasture's disease. Nephrol Dial Transplant 2001; 16 Suppl 6: 52-4.
9. Walters MD, Savage CO, Dillon MJ, Lockwood CM, Barratt TM. Antineutrophil cytoplasm antibody in crescentic glomerulonephritis. Arch Dis Child 1988; 63: 814-817.
10. Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 367-86.

Scanned with OKEN Scanner

24 NEFROPATIA LUPICA

Laura Florea, Adrian Covic, Maria Covic

Date generale

P.M., sex feminin, 27 ani, din mediu rural, casnică. Internată în Clinica de Nefrologie.

Motivele internării

- Edeme generalizate;
- Artralgii la nivelul mâinilor;
- Urini hipercrome, spumoase.

Antecedente heredocolaterale

Mama – valvulopatie mitrală.

Tatal şi două surori – aparent sănătoase.

Antecedente personale

- *Fiziologice*: Menarha la 16 ani. Menstre regulate (3/28 zile). O sarcină normală, cu naştere la termen, la vârsta de 24 ani.
- *Patologice:*

Amigdalite repetate în copilărie;

Tromboză venoasă profundă gambieră dreaptă în urmă cu 18 luni;

Un avort spontan în al doilea trimestru de sarcină, în urmă cu 3 luni.

Condiţii de viaţă

Nefumătoare. Nu consumă bauturi alcoolice.

Istoricul bolii

Debutul suferinţei actuale a fost brutal, cu 5 săptămâni înaintea internării, în plină stare de sănătate aparentă, prin edeme retromaleolare bilaterale şi edeme palpebrale matinale, ce dispăreau în cursul zilei. Edemele s-au extins progresiv, cuprinzând membrele inferioare în totalitate. Ulterior pacienta a remarcat modificarea aspectului urinii – hipercromă, spumoasă - şi oligurie.

Anamneza mai relevă apariţia, de aproximativ 2 ani, a unei erupţii faciale eritematoase, cu evoluţie ondulantă, cu perioade de ameliorare şi chiar de dispariţie completă, şi perioade de exacerbare (vara). În plus, de circa 2 luni prezintă artralgii şi redoare matinală la nivelul degetelor mâinilor.

Examenul fizic la internare

Stare generală bună. Afebrilă.

Scanned with OKEN Scanner

Tip constituțional normostenic. G = 60 kg. IMC = 24 kg/m^2.

Eritem facial "in fluture", cuprinzând eminențele malare și piramida nazală, cu respectarea șanțului nazo-labial.

Edeme palpebrale. Edeme ale membrelor inferioare, albe, moi, pufoase, ce lasă godeu. Edem al peretelui abdominal și edem presacrat.

Absența adenopatiilor periferice.

Artralgii la nivelul ambelor mâini (articulații metacarpo-falangiene și interfalangiene proximale), cu redoare matinală, fără semne obiective de artrită sau deformări articulare.

Examenul aparatului respirator relevă matitate și diminuarea murmurului vezicular la baza ambelor hemitorace.

Examenul aparatului cardio-vascular – normal. TA = 120/85 mm Hg. FC = 88/min, ritmic. Pulsații greu perceptibile ale arterelor pedioase si tibiale posterioare, din cauza edemelor.

Examenul abdomenului – normal. Ficat și splină nepalpabile.

Examenul aparatului uro-genital: loje renale nedureroase, rinichi nepalpabili, oligurie – 500 ml/ 24 ore, urină hipercromă, spumoasă. Examen ginecologic – normal.

Examenul neurologic – normal.

Tabel 24.1. Ipoteze de diagnostic clinic.

	Argumente pro	Argumente contra
Sindrom nefrotic	Edemele "de tip renal"; Oligurie; Urina spumoasă.	-
Glomerulonefrită acută	Edeme; Oligurie; Urina hipercromă.	Absența HTA; Absența unui istoric recent de infecție streptococică.
Poliartrită reumatoidă debutantă	Femeie tânără; Artralgii la nivelul mâinilor.	Articulațiile nu sunt tumefiate, deformate, mobilitatea este păstrată.
Lupus eritematos sistemic	Femeie tânără; Artralgii; Eritem malar și al piramidei nazale; Afectare renală?	-

Explorări paraclinice

Etapa I: Explorarea inițială a sindromului edematos.

Hematologie: sindrom anemic discret (Hb = 10,8 g/dl, Hct = 36%, reticulocite = 0,8%), sindrom inflamator (VSH = 105 mm/1h), leucopenie (GA = 3400/mm^3), trombocitopenie (Tr = 97.000/mm^3).

Teste de coagulare: TC = 4 min.; APTT = 27 s; INR = 1,1.

Scanned with OKEN Scanner

Biochimie sangvină: hipoproteinemie cu hipoalbuminemie (proteine totale 50 g/l, albumine = 40% = 20 g/l; globuline: $beta_1$ = 4%, $beta_2$ = 18%, alfa = 20%, gama = 18%); hipercolesterolemie (colesterol total = 290 mg/dl, HDL-colesterol = 64 mg/dl, LDL-colesterol = 190 mg/dl), trigliceride = 180 mg/dl; funcţie renală normală (uree = 40 mg/dl, creatinină = 0,8 mg/dl); glicemie = 95 mg/dl.

Examen de urină: sumar de urină - proteine +++, sediment urinar – hematii = 4/mm^3, leucocite = 2/mm^3; urina / 24 h: volum = 500 ml, densitate = 1022, uree urinară = 21,9g/ 24 h, proteinurie = 3,9 g/24 h; electroforeza proteinelor urinare: proteinurie neselectivă (albumine = 50%, globuline: $beta_1$ = 4%, $beta_2$ = 10%, alfa = 21%, gama =15%);

ECG: Ritm sinusal 72/min. Axa QRS la + 45°. Morfologie normală.

Radiografie toracică postero-anterioară: Cord de aspect şi dimensiuni normale. Opacifierea ambelor sinusuri costo-diafragmatice.

Ecografia renală: Rinichi de dimensiuni normale (rinichi drept = 111/50 mm, rinichi stâng = 112/54 mm), cu ecostructură omogenă şi reflectivitate crescută.

Diagnostic pozitiv de etapă:

Sindrom nefrotic: proteinurie > 3,5 g/ 24 ore; hipoproteinemie < 60 g/l; hipoalbuminemie < 30 g/l; hipercolesterolemie; edeme.

Etapa a II-a: stabilirea etiologiei sindromului nefrotic şi a formei histologice

Serologie virusuri hepatitice – AgHBs şi Ac anti-HVC: absenţi

Investigaţii imunologice: Ac anti-ADN dublu catenar = 940 UI/l (N: 0-100 UI/l); complementul seric: CH_{50} = 50 U/l (N: 118-225 U/l), C_3 = 35 mg/dl (N: 75-150 mg/dl); celule lupice prezente la 3 determinări; cANCA = 6 U/ml (N: 0-10 U/ml), pANCA = 3 U/nl (N: 0-6 U/nl); VDRL pozitiv; Ac anticardiolipinici prezenti = 42 UGPL.

Puncţia biopsie renală: Fragment cu 18 glomeruli. Toţi corpusculii renali sunt măriţi de volum, cu hipercelularitate marcată endotelială şi mesangială. În 7 glomeruli se remarcă un debut de proliferare extracapilară ("semilune"). În interiorul corpusculilor renali există zone de necroză fibrinoidă, iar în lumenele capilarelor glomerulare trombi hialini. Infiltrat inflamator cronic moderat în interstiţiu. Tubi contorţi cu distrofie granulo-vacuolară, câţiva cilindri hialini prezenţi. Concluzie: glomerulonefrită proliferativă difuză, asociată cu semilune epiteliale.

Diagnostic pozitiv final:

- *LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC*
- *NEFROPATIE LUPICĂ CLASA IV OMS – GLOMERULONEFRITĂ PROLIFERATIVĂ DIFUZĂ*
- *SINDROMUL ANTICORPILOR ANTIFOSFOLIPIDICI SECUNDAR.*

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul de lupus eritematos sistemic este susţinut de prezenţa a 7 criterii ARA: eritem malar, poliartralgii, afectare renală, anomalii hematologice (leucopenie, trombocitopenie), disfuncţii imune (celule lupice prezente, VDRL fals pozitiv), Ac anti ADN dublu catenari prezenţi.

Diagnosticul de sindrom al anticorpilor antifosfolipidici este susţinut de: contextul etiologic (LES), antecedentele de manifestări trombotice: avort fetal şi tromboză venoasă profundă de gambă, VDRL pozitiv, Ac anticardiolipinici crescuţi > 20 UGPL.

Tratament

Dietă hipercalorică (2500 – 3000 calorii/zi), hiposodată (maxim 0,5 g sare/zi), hipolipidică (lipide 40g/zi), restricţie proteică 64 g/zi (= 1g/kg/zi + pierderile urinare).

Tratament local: unguent cu *fluocinolon* în aplicaţii locale pe zonele eritematoase. Evitarea expunerii la soare.

Tratament general:

Corticoterapie. În cursul spitalizării s-au administrat bolusuri intravenoase de *metilprednisolon* 1g/zi, într-o perfuzie de 500 ml sol. NaCl 0,9%, timp de 3 zile consecutive, urmate de *prednison* 30 mg/zi (0,5 mg/kc/zi);

Diuretice: furosemid 40mg/zi + s*pironolactonă* 50 mg/zi;

Hipolipemiante: atorvastatina 10 mg/zi;

Inhibitori ai enzimei conversie (cu efect antiproteinuric): *enalapril* 10 mg/zi;

Antiagregante plachetare: dipiridamol 225 mg/zi;

Anticoagulante: acenocumarol 2 mg/zi, doza ajustată ulterior în funcţie de indicele de protrombină (care trebuie menţinut între 25-35% sau INR între 3-3,5);

Antiacide: Dicarbocalm 6 cp/zi;

Preparate de calciu: Calciu lactic 3 cp/zi;

Vitamina D_2: Sterogyl 1000 u.i./zi.

Evoluţia cazului sub tratament:

- Ameliorarea progresivă, până la dispariţie a edemelor;
- Dispariţia artralgiilor;
- Reducerea proteinuriei după 1 săptămână de tratament la 1 g/ 24 ore şi dispariţia ei completă, după alte 3 săptămâni de tratament;
- Normalizarea proteinelor totale, a lipidelor, a hemoleucogramei;
- Reducerea titrului anticorpilor anti-ADN dublu catenar la 230 UI/l, după o lună;

Funcţia glomerulară (uree, creatinină) s-a menţinut în limite normale.

Tratament ulterior

S-a administrat *prednisonul* în aceeaşi doză încă 2 săptămâni de la dispariţia proteinuriei, după care s-a început reducerea progresivă a dozei zilnice, astfel: cu

Scanned with OKEN Scanner

10 mg la fiecare 7 zile, până la 30 mg/zi, apoi cu 5 mg la fiecare 14 zile până la 15 mg/zi. Ajungându-se la 15 mg/zi, fără semne de recădere a bolii lupice, s-a trecut la o schema de administrare discontinuă: doza dublă (30mg) o dată la 2 zile. Această doza a mai fost redusă în următoarele 2 luni până la 20 mg/ 2 zile, care a fost menţinută timp de 1 an.

S-a continuat terapia cu antiagregante plachetare (*dipiridamol* 225 mg/zi) şi anticoagulante (*acenocumarol*), în doza ajustată în funcţie de indicele de protrombină.

Discutii

Lupusul eritematos sistemic este o boală autoimună ce afectează predominant sexul feminin (raport femei/bărbaţi = 9/1) şi vârsta tânără (între 15 – 45 ani). Prezenţa unor manifestări multisistemice la o femeie tânără trebuie să evoce şi posibilitatea unui LES.

Studiile anatomo-patologice bioptice şi necroptice evidenţiază depozite glomerulare de Ig sau complement la aproape toate cazurile, deşi manifestările clinice de nefropatie apar doar la 40 – 75%. Debutul LES prin nefropatie nu este neobişnuit.

Aspectele histologice glomerulare au fost clasificate (OMS 1982) în 6 clase:

- Clasa I - glomeruli normali;
- Clasa II - glomerulonefrita mesangială;
- Clasa III - glomerulonefrita proliferativă focală;
- Clasa IV - glomerulonefrita proliferativă difuză;
- Clasa V - glomerulonefrita membranoasă;
- Clasa VI - glomerulonefrita sclerozantă.

Există corelaţii importante între clasa histologică, pe de o parte, şi prezentarea clinică, evoluţia şi tratamentul nefropatiei lupice, pe de alta parte.

Un număr de bolnavi (15 – 40%) pot evolua de la o formă histologică la alta, de unde rezultă necesitatea efectuării de biopsii renale seriate.

Puncţia biopsie renală este indispensabilă pentru diagnosticul formei histologice şi stabilirea conduitei terapeutice ulterioare. De asemenea, ne dă informaţii asupra asocierii leziunilor glomerulare cu leziuni tubulo-interstiţiale şi vasculare. În cazul nostru, PBR a evidenţiat GN proliferativă difuză, ce a impus o terapie agresivă de la început, după care s-a obţinut remisiunea completă a sindromului nefrotic şi controlul celorlalte manifestări ale bolii lupice. În caz contrar sau în caz de deteriorare progresivă a funcţiei renale, ar fi fost indicate ciclofosfamida în bolusuri i.v. şi, eventual, plasmafereză.

Tipul leziunii histologice (forma cea mai severă este GN proliferativă difuză, urmată de GN focală), indicii biologic de activitate şi de cronicitate Austin (vezi tabelul de mai jos), unii factori demografici (sexul masculin, rasa neagră, statusul socio-economic precar), gradul afectării renale (proteinuria marcată, retenţia azotată, sedimentul urinar bogat) sunt factorii de prognostic ai nefropatiei lupice.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 24.2. Corelaţii între clasa histologică, clinica, evoluţia şi tratamentul nefropatiei lupice.

Clasa	Clinic	Histologie (MO/IF)	Terapie	Evoluţie
GN mesangială	Sediment urinar sărac: hematurie şi/sau proteinurie minimă. Funcţie renală normală.	Glomeruli optic normali sau cu leziuni minore; Depozite de IgG şi C_3 în mesangiu sau proliferare mesangială.	Terapia patogenică nu este necesară	Poate evolua spre clasa III - IV
GN proliferativă focală	Sediment urinar activ: hematurie, proteinurie importantă, chiar nefrotică. Uneori retenţie azotată, HTA.	Se adugă zone focale sau segmentale de proliferare endotelială (<50% glomeruli); IF: extindere depozite în zona subendotelială	Terapia patogenică este necesară	Poate evolua spre clasa IV
GN proliferativă difuză	Sediment urinar activ: hematurie, proteinurie importantă, nefrotică. Insuficienţă renală. HTA.	Proliferare endotelială >50% glomeruli şi în toate ansele capilare; ± semilune epiteliale ± scleroză IF: depozite masive de CI	Terapia patogenică e necesară, uneori cu asociere corticoizi + imunosupresive de la început.	Netratată, poate evolua spre IRCT. Tratată corect - 80% supravieţuire la 5 ani
GN membranoasă	Hematurie microscopică, proteinurie, chiar sindrom nefrotic. Funcţie renală normală sau uşor alterată.	Îngroşare difuză a MBG; IF: depozite subepiteliale de-a lungul MBG.	Terapie patogenică.	Tratată corect, evolutie bună.
GN sclerozanta	HTA. IR.	Scleroză globală sau focală suprapusă pe leziuni IV sau V; IF: rare depozite mesangiale.	Terapia patogenică inutilă.	Evoluează spre IRCT.

Fiecare factor este apreciat pe o scară subiectivă de la 0 la 3. Necroza fibrinoidă şi crescentul sunt multiplicate cu 2. Un index de activitate mare impune terapie agresivă. Un index de cronicitate mare sugerează rezistenţa la tratament şi prognostic rezervat.

La cazul nostru, am calculat indexul şi scorul de activitate = 16 (anomalii glomerulare: proliferare celulară = 3, crescent = 2 x 2, necroză fibrinoidă = 2 x 2, trombi hialini = 3; anomalii tubulo-interstiţiale: infiltrat inflamator = 2), acest lucru impunând o terapie agresivă din start.

Dat fiind răspunsul foarte bun la tratament, prognosticul pacientei pe termen scurt şi mediu este bun. Prognosticul pe termen lung este influenţat de controlul

Scanned with OKEN Scanner

puseelor de activitate lupică, de reuşita controlului nefropatiei lupice şi de prezenţa complicaţiilor secundare terapiei imunosupresoare pe termen lung.

Tabel 24.3. Scorul de activitate şi cronicitate în nefropatia lupică (Austin 1986).

Indexul de activitate	Indexul de cronicitate
Anomalii glomerulare	
proliferare celulară; necroză fibrinoidă; formaţiuni "crescent" de tip celular; trombi hialini, aspect de "anse de sârmă.	scleroză glomerulară; formaţiuni "crescent" fibroase.
Anomalii tubulo-interstiţiale	
infiltrate mononucleare.	fibroză interstiţială; atrofie tubulară.

Sindromul anticorpilor antifosfolipidici apare în 30% din cazurile de LES. Se manifestă clinic prin accidente trombotice (tromboze venoase, tromboze arteriale sau avorturi fetale repetate) şi, biologic, prin prezenţa de anticorpi antifosfolipidici (antiprotrombinaza şi/sau anticardiolipinici în titru > 20 UGPL). Anticorpii antifosfolipidici au efect protrombotic, prin interacţiune cu factori ai coagularii, ca proteina C activată, beta-2-glicoproteină 1, anexina V, şi cu diferite celule ce participă la procesele de tromboză, ca trombocitele, monocitele şi celulele endoteliale. Anticorpii anticardiolipinici induc reacţii serologice pentru sifilis disociate – VDRL pozitivă şi TPHA negativă – sugestive pentru diagnostic. Pacienta noastra a avut un avort spontan şi o tromboză venoasă profundă, anterior diagnosticării LES, şi anticorpi anticardiolipinici în titru crescut. În astfel de cazuri, cu antecedente obstetricale şi trombotice majore, se impune un tratament anticoagulant profilactic prelungit, cu antivitamine K (urmărind menţinerea unui INR ≥ 3) sau, dacă pacienta doreşte să procreeze, cu aspirină + heparină. Titrul anticorpilor antifosfolipidici nu este influenţat de terapia imunosupresoare.

Scăderea complementului hemolitic (CH_{50}) şi a fracţiei C_3 reflectă activarea complementului şi consumarea lui în procesele autoimune. Există şi alte tipuri de GN hipocomplementemice: GNDA poststreptococică, GN membrano-proliferativă tip II, GN crioglobulinemice.

În LES se întâlnesc o multitudine de auto-anticorpi, fiecare dintre aceştia putându-se asocia cu anumite manifestări clinice ale bolii. Ac anti-ADN monocatenari sunt nespecifici (se întâlnesc în multe alte afecţiuni). Ac anti-ADN dublu catenar sunt specifici LES, asociaţi frecvent cu afectarea renală, iar titrul lor crescut, cu boala activă. De asemenea Ac anti-Sm se asociază cu boala renală, dar sunt rareori depistaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Terapia imunosupresoare, pe lângă efectul benefic asupra bolii, se poate solda cu complicații. Astfel, corticoterapia prelungită poate determina sindrom cushingoid, ulcer peptic, tulburări psihice, osteoporoză, osteonecroză aseptică de cap femural, cicatrizări deficitare. Ciclofosfamida poate determina depresie medulară, cistită hemoragică, alopecie, neoplazii, sterilitate, fibroză pulmonară. Dată fiind posibilitatea apariției efectelor adverse iatrogene, tot timpul trebuie cântărit raportul risc-beneficiu cand se are în vedere un tratament imunosupresor.

Diureticele în sindromul nefrotic se administrează sub monitorizare clinică și biologică (uree sangvină, ionogramă sangvină), până la diminuarea sindromului edematos. Diureticele scad tensiunea arterială, edemele subcutanate și edemul intraglomerular, dar pot determina efecte adverse, precum: IRA prerenală, nefrită interstițială acută, favorizarea unor complicații trombo-embolice, putând masca efectul favorabil al terapiei patogenice.

Bibliografie

1. Covic A, Ungureanu G. Lupusul eritematos sistemic. În Ungureanu G, Covic M (sub red.). Terapeutică Medicală. Iași, Ed. Polirom, 2000: 529 -537.
2. Șuțeanu Șt, Ignat P. Lupusul eritematos sistemic. În L.Gherasim (sub red). Medicină internă vol.1. București, Ed. Medicală, 1995: 536 -557.
3. Piette JC. Maladies lupiques. La Revue du praticien. 1998: 601-650.
4. Berden JHM. Lupus nephritis. Kidney Int 1997; 52: 538-58.
5. Piette JC, BoffaMC. Syndrome des antiphospholipides. În Godeau P, Herson S, Piette JC (sub red.). Traite de medecine. 3e edition. Paris: Flammarion Medecine-Science. 1996: 125-9.
6. Piette JC, Papo T. Lupus erythemateux systemique. În: Godeau P, Herson S, Piette JC (sub red.). Traite de medecine. 3e edition. Paris: Flammarion Medecine-Science. 1996: 119-25.

Scanned with OKEN Scanner

25 GLOMERULONEFRITA MEMBRANOASA IDIOPATICA

P. Gusbeth-Tatomir, A. Covic, Maria Covic

Date generale

M.N. sex masculin, 53 ani, din mediul urban, de profesie contabil.

Motivele internării

- apariţia unui sindrom edematos (edeme gambiere masive).

Antecedente heredo-colaterale

- tatăl: decedat la 48 de ani de neoplasm gastric; mama în viaţă, diagnosticată cu diabet zaharat de tip 2, tratată cu antidiabetice orale;
- doi fraţi de 45 şi 48 de ani, fără antecedente patologice semnificative.

Antecedente patologice personale

- apendicectomie la 21 de ani;
- "gastro-duodenită" la 24 de ani (fără acuze digestive ulterior);
- în urmă cu 2 luni, episod de lumbago acut, pentru care şi-a auto-administrat, timp de 4-5 zile, cîte 1 supozitor/zi de diclofenac.

Condiţii de viaţă şi de muncă

- fără contact profesional sau domestic cu substanţe toxice; nefumător, consumător ocazional de alcool; nu a călătorit în străinătate.

Istoric

Pacientul a remarcat apariţia progresivă, cu 2 săptămîni anterior internării, a edemelor gambiere, devenite importante în ultimele 3-4 zile. Edemele gambiere nu aveau aparent legătură cu pozitia ortostatică, fiind însoţite şi de discrete edeme palpebrale. Acuza astenie pronunţată. A remarcat de asemenea modificarea aspectului urinii – hipercromă şi spumoasă. Se prezintă la medicul de familie, care constată în plus valori tensionale mari: 170/100 mmHg; la controalele anterioare anuale, TA nu depăşise 135/80 mmHg. Medicul de familie recomandă internarea într-un serviciu de medicină internă.

Examenul fizic la internare

Stare generală relativ bună. Afebril. IMC 24,5 kg/m^2.

Tegumente şi mucoase normal colorate, fără erupţii cutanate.

Discrete edeme palpebrale, edeme gambiere importante, bilaterale şi simetrice, albe, care lasă godeu. Edem sacrat şi scrotal. Fără semne de insuficienţă venoasă periferică. Ganglionii periferici nepalpabili.

Scanned with OKEN Scanner

Expansiunea toracică simetrică, submatitate şi abolirea murmurului vezicular la ambele baze.

Examenul cordului normal. FC = 74/min., ritmică. TA = 165/110 mmHg, în orto- şi clinostatism,

Abdomen suplu, nedureros la palpare, ficat şi splină nepalpabile. Tranzitul intestinal normal. Rinichi nepalpabili, lojele renale nedureroase. Urină hipercromă (galben-închis), cu spumă la suprafaţa recipientului de recoltare.

Fără modificări ale organelor de simţ si ale sistemului nervos.

Ipoteze de diagnostic

Tabloul clinic impune *diferenţierea rapidă între cauzele majore de sindrom edematos.* Nu există argumente anamnestice sau clinice pentru o suferinţă cardiacă, hepatică, endocrină, de nutriţie sau a sistemului venos periferic. Caracterul edemelor, HTA nou instalată şi urina "spumoasă" sugerau o afecţiune renală: *sindrom nefrotic? sindrom nefritic?*

Confirmarea diagnosticului

Diagnosticul de sindrom nefrotic (SN) a fost relevat prin:

- examenul sumar de urină: prezenţa masivă a proteinelor în urină (+3 la testul semicantitativ cu bandeleta urinară);
- proteinuria = 5,8 g/24h;
- albumină serică = 27 g/l;
- proteine serice totale = 48 g/l;
- colesterol seric total = 311 mg/dl;
- trigliceride = 227 mg/dl.

S-a evidentiat *retenţie azotată uşoara:* creatinina serică = 1,7 mg/dl, ureea = 59 mg/dl, clearance-ul creatininei = 48 ml/min.

Sedimentul urinar a relevat hematurie microscopică importantă (20 hematii/cîmp microsopic cu rezoluţie înaltă), hematiile fiind în proporţie de peste 50 % deformate, precum si prezenţa cilindrilor hematici.

Diagnostic de etapă: *SINDROM NEFROTIC.*

Următoarea etapă de diagnostic a trebuit să raspundă la întrebarea *dacă sindromul nefrotic este idiopatic (primitiv, primar) sau secundar (unei cauze tumorale, infecţioase, medicamentoase etc)?*

Explorări paraclinice

- *probele hepatice* - în limite normale;
- *testele serologice* - pentru virusurile hepatitice B şi C, HIV, sifilis – negative;

Scanned with OKEN Scanner

- *investigaţii imunologice*: fracţiile C_3 şi C_4 ale complementului, complementul hemolitic CH50, anticorpii antinucleari totali, anticorpii ANCA, titrul ASLO, factorul reumatoid, proteina C reactivă - în limite normale;
- *markeri tumorali*: antigenul prostatic specific, antigenul carcino-embrionar şi alfa-feto-proteina – negative.
- *explorări imagistice*:

- Radiografia toracică - pleurezie bilaterală în cantitate mică-moderată.
- Ecografia abdominală – fără modificări patologice; rinichi de dimensiuni normale (115 mm în axul longitudinal), de formă şi ecostructură normală.
- Endoscopia digestivă superioară – fără modificări patologice.
- Colonoscopia - fără modificări patologice.

- *consulturi interclinice*: examenul ORL şi cel stomatologic – absenţa focarelor infecţioase.

Diagnostic etiologic: *GLOMERULONEFRITĂ IDIOPATICĂ.*

Următoarea etapă: stabilirea formei histologice de glomerulonefrită.
La 6 zile de la internare, s-a efectuat *puncţia-biopsie renală.*
Examenul histopatologic în microscopie optică (fig. 25.1, vezi planşa III) a evidenţiat:

- la nivelul tuturor glomerulilor - îngroşare importantă şi difuză a peretelui anselor capilare, pe seama îngroşării membranei bazale glomerulare;
- absenţa proliferărilor mesangiale şi a leziunilor fibrotice glomerulare sau tubulo-interstiţiale;
- infiltratul interstiţial moderat cu celule de tip inflamator (polimorfonucleare şi limfocite).

Examenul microscopic în imunofluorescenţă (fig. 25.2, vezi planşa III) a evidenţiat:

- depozite granulare, distribuite difuz, de imunoglobuline G la nivelul membranei bazale glomerulare.

Examinarea în microscopie electronică nu s-a efectuat.

Diagnostic anatomo-patologic: *GLOMERULONEFRITĂ MEMBRANOASĂ.*

Diagnostic final:
GLOMERULONEFRITĂ MEMBRANOASĂ IDIOPATICĂ – FORMA NEFROTICĂ

Conduită terapeutică iniţială

- medicaţie anti-proteinurică: enalapril 20 mg/zi;
- terapie hipolipemiantă şi nefroprotectoare: atorvastatin 20 mg/zi;

Scanned with OKEN Scanner

- diuretic: furosemid 3 x 40 mg/zi; după diminuarea în cursul spitalizării a edemelor (scădere ponderală 5 kg) → hidrochlorothiazidă 25 mg/zi.

Evoluţie

Control ambulator efectuat la o 1 săptămînă de la externare:

- TA = 145/85 mmHg; edeme discrete;
- creatinină serică = 1,59 mg/dl, uree = 58 mg/dl;
- ionograma - fără modificări patologice (K^+ = 4,5 mmol/l, Na = 138,8 mmol/l, Cl^- = 102 mmol/l);
- fără modificări ale transaminazelor sau ale CPK (absenta toxicitatii statinei);
- proteinuria = 5,9 g/24h.

Control ambulator după 2 săptămîni:

- tuse iritativă, persistentă → s-a înlocuit enalapril-ul cu irbesartan 300 mg/zi, bine tolerat.

După 3 luni de urmărire ambulatorie:

- TA =120/80 mmHg; reapariţia edemelor;
- proteinuria = 7,5 g/24h;
- funcţia excretorie renală - similară celei de la controalele anterioare.

Reconsiderarea atitudinii terapeutice

S-a iniţiat terapia imunosupresoare, conform schemei *Ponticelli* modificată, cu:

- metil-prednisolon i.v. 1 g/zi, în perfuzie, timp de 1 oră, 3 zile consecutive, urmat de
- prednison p.o. 0,4 mg/kgc/zi (zilele 4-30, în lunile 1, 3 şi 5) şi
- ciclofosfamidă 2,5 mg/kgc/zi (în zilele 1-30 ale lunilor 2, 4 si 6).

Medicaţia patogenică a fost bine tolerată şi nu s-au înregistrat modificări notabile ale hemoleucogramei.

Evoluţie

Graficul evoluţiei proteinuriei este redat în fig. 25.3. S-a obţinut *remisiunea parţială* a sindromului nefrotic (proteinurie < 3,5 g/24h) după 1 lună de tratament, iar *remisiunea totală* (proteinurie nedozabilă) la 4 luni. La o lună → fără lichid în cavităţile pleurale.

La 6 luni, se menţinea remisiunea totală; funcţia renală - *în limite normale* (uree 33 mg/dl, creatinină 1,2 mg/dl), proteinele serice totale 71 g/l, albumina serică 39 g/l, colesterolul seric total 145 mg/dl, trigliceridele 101 mg/dl.

La 1 an de la iniţierea terapiei imunosupresoare s-a renunţat la irbesartan şi la atorvastatin.

La 2 ani de la prezentare, remisiunea se menţinea, pacientul fiind total asimptomatic.

Scanned with OKEN Scanner

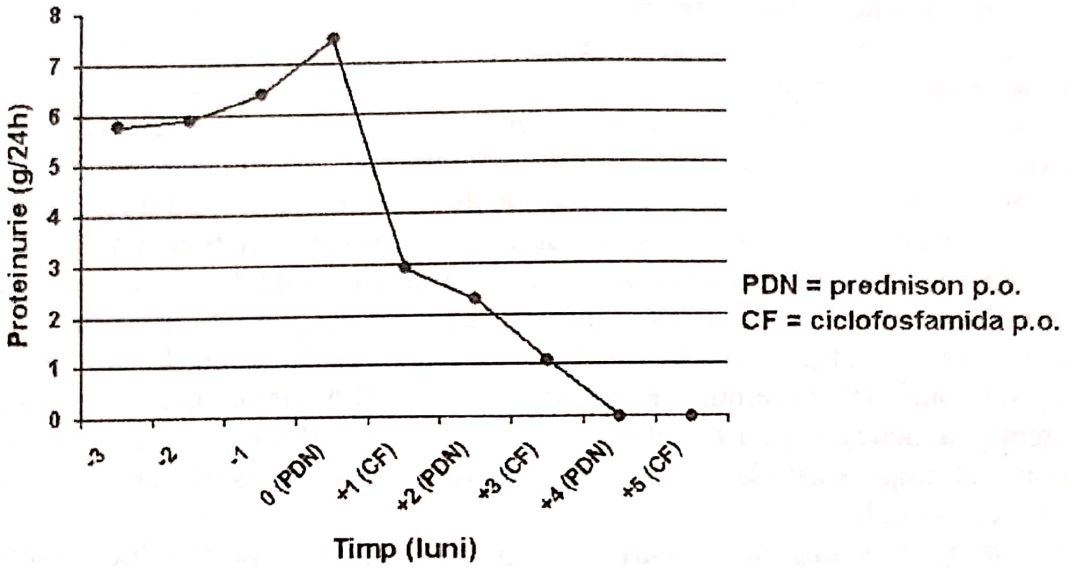


Fig. 25.3. Efectul tratamentului patogenic (imunosupresor) asupra proteinuriei la pacientul cu glomerulonefrita membranoasă.

Discuţii

Sindromul nefrotic, prin problemele de diagnostic şi terapie pe care le pune deseori, reprezintă o provocare pentru clinicianul nefrolog. Glomerulonefrita membranoasă este principala cauză de sindrom nefrotic la adult. Forma *idiopatică* se datorează formării de complexe imune in situ, la nivel glomerular, prin legarea anticorpilor (de tip IgG) de un antigen glomerular intrinsec sau de un antigen exogen "plantat" la nivelul peretelui capilar glomerular. Mai rar, procesul patologic se datorează depozitării intraglomerular a unor complexe imune circulante. Consecinţa prezenţei complexelor imune la nivelul peretelui capilar îl reprezintă alterarea permeabilităţii membranei bazale glomerulare, cu apariţia proteinuriei masive.

Circa 25% dintre cazuri se datorează unei cauze secundare (vezi tabelul 25.1), în principal *neoplaziilor*, dar şi *infecţiilor* (virus hepatitic B), anumitor *medicamente* etc.

Tabel 25.1. Cauze secundare de glomerulonefrită membranoasă.

Infecţii	Hepatită virală B şi C (cu sau fără boală hepatică activă), sifilis (congenital sau secundar), infecţii streptococice, malarie, lepră, filariază etc
Neoplazii	Tumori solide (plămân, colon, rect, rinichi, glande mamare, stomac), boală Hodgkin, limfoame non-Hodgkin
Boli de sistem	Lupus eritematos sistemic, tiroidită auto-imună, dermatită herpetiformă, sarcoidoză, sdr. Sjoegren, boala mixtă a ţesutului conjunctiv
Toxice, medicamente	Captopril (în doze mari), săruri de aur, mercur, D-penicilamină, probenecid, paramethadionă, AINS (rar)
Altele	Siclemie, diabet zaharat, sdr. Fanconi, sdr. Guillan-Barré

Scanned with OKEN Scanner

Excluderea unei cauze secundare este obligatorie, deoarece tratamentul patogenic cu imunosupresive este în acest caz nu numai inutil, însă deseori periculos (exacerbarea infecției sau a procesului neoplazic). În cazul de față, explorarea unei cauze neoplazice a fost determinată atât de vârsta pacientului, cât și de existența unor antecedente heredo-colaterale semnificative. Etiologia medicamentoasă a sindromului nefrotic a fost sugerată de administrarea de antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), însă aceasta a fost neglijabilă cantitativ, nu a existat o relație temporală directă, iar oprirea administrării de AINS se însoțește de regulă de remisiunea spontană a sindromului nefrotic. În plus, AINS determină de regulă nefrita interstițială acută însoțită de glomerulopatie cu leziuni minime (clinic, SN "pur", cu proteinurie selectivă, absența HTA, hematuriei microscopice și a retenției azotate), aspect histologic incompatibil cu cel din cazul de față. Tot în ideea unei etiologii secundare a glomerulonefritei a fost necesară excluderea unui focar infecțios ocult.

Persistența îndelungată a sindromului nefrotic, datorită pierderilor masive de proteine cu roluri complexe, se însoțește de importante complicații: insuficiența renală acută (prin mecanism hemodinamic), infecții severe, tromboze (în particular pentru glomerulonefrita membranoasă – tromboză de venă renală), ateroscleroză accelerată, osteomalacie etc. Mai mult, proteinuria severă persistentă prezintă un efect nefrotoxic (tubulo-toxic) net, mediat de citokine, cu modificări glomerulare și tubulo-interstițiale inițial inflamatorii, apoi proliferative și, în final, fibrotice. Lipiduria persistentă se însoțește de asemenea de efecte nefrotoxice. Ca urmare, proteinuria masivă constantă duce la leziuni glomerulare și tubulo-interstițiale ireversibile (glomeruloscleroză, fibroză tubulo-interstițială, atrofie tubulară).

Din această perspectivă, efortul nefrologului se concentrează asupra influențării procesului imunologic și a reducerii proteinuriei, în intenția de a impiedica evoluția spre insuficiență renală cronică. Glomerulonefrita membranoasă idiopatică (primitivă, primară) prezintă însă o *evoluție foarte variabilă*:

- remisiune completă (sau parțială) *spontană* – la 15-30 % din cazuri (injuria imunologică la nivel renal fiind auto-limitată) sau
- persistența unei proteinurii severe și evoluția spre insuficiență renală cronică terminală (IRCT).

"Supraviețuirea renală" în evoluția naturală a bolii (deci absența progresiei spre insuficiență renală cronică terminală, necesitînd substituția funcției excretorii renale) este de 73% la 8 ani și de 60 % la 10 ani. Pe de altă parte, pacienții tratați cu medicație imunosupresivă prezintă șanse de 92-93% de a evita tratamentul dialitic la 10 ani de evoluție a bolii. De asemenea, probabilitatea de remisiune completă sau parțială a SN este dublată de instituirea tratamentului imunosupresor. Mai mult, o meta-analiză a 5 studii controlate indică o probabilitate cvadruplă de remisiune completă a SN cu medicație imunosupresoare în comparație cu evoluția în absența acestei terapii (Imperiale, *J Am Soc Nephrol*).

Factorii majori de prognostic renal negativ sunt reprezentați de afectarea tubulo-interstițială severă (infiltrat inflamator masiv, fibroză interstițială, atrofie

Scanned with OKEN Scanner

tubulară), prezenţa sclerozei glomerulare, retenţie azotată semnificativă la prezentare, proteinurie foarte severă la debut (>10 g/24 h), proteinurie severă persistentă. Cazul discutat aici nu prezenta nici unul dintre aceşti factori de risc majori cu excepţia unei disfuncţii renale modeste, însă avea alte elemente compatibile cu un risc moderat: persistenţa îndelungată a unei proteinurii importante (>4 g/24h), sexul masculin, vârsta 50 ani.

Ca urmare, în cazul prezentat mai sus, s-a menţinut timp de 3 luni expectativa, în speranţa unei remisiuni "spontane" (favorizată de medicaţia anti-proteinurică). Inhibitorii enzimei de conversie – IECA (în cazul de faţă) prezintă un efect nefroprotector independent de de cel anti-hipertensiv prin interferarea mecanismelor inflamatorii şi proliferative declanşate de injuria imunologică la nivel glomerular şi, secundar, tubulo-interstiţial. Un rol important în intreţinerea mecanismelor citokinice responsabile de menţinerea proceselor proliferative intraglomerulare îl joacă angiotensina II, a cărei sinteză este inhibată de IECA. Din păcate, în 5-20 % din cazuri, terapia cu IECA se însoţeşte de efecte adverse semnificative, în principal tuse uscată persistentă, determinată de inhibarea consecutivă a degradării bradikininei. In aceste situaţii, se preferă o altă clasă de medicamente care interferă cu sistemul renină-angiotensină: antagoniştii receptorului AT1 al angiotensinei II (ARA, "sartanii"), lipsiţi de majoritatea efectelor adverse atribuite IECA, însă antrenînd costuri considerabile. In plus, conform datelor recente din literatură, inhibitorii HMG-CoA-reductazei ("statinele") prezintă, pe lîngă efectele lipido-reductoare, şi alte efecte utile în sindromul nefrotic: imuno-modulator, anti-proliferativ şi anti-fibrotic.

În cazul prezentat, tratamentul cu enalapril (apoi irbesartan) împreună cu o statină (atorvastatin) nu au determinat reducerea proteinuriei, ceea ce pledează pentru *persistenţa injuriei imunologice active* la nivel renal. Ca urmare, a devenit necesară luarea în calcul a administrării terapiei imunosupresoare. Medicaţia patogenică – imunosupresoare este legată de riscuri considerabile pe termen scurt şi lung. Pentru citostaticele alkilante, în primul rând există risc de infecţii severe (pe un teren deja imunodeprimat prin boala renală!), de neoplazii (în principal limfoame), sterilitate, cistită hemoragică etc. Efectele adverse ale corticosteroizilor sunt binecunoscute: infecţii, sindrom cushingoid, retenţie hidro-salină cu HTA, glaucom, cataractă, osteoporoză, diabet zaharat, insuficienţă cortico-suprarenaliană la oprirea bruscă a terapiei etc. Aceste riscuri se minimizează în condiţiile aplicării raţionale a tratamentului imunosupresor.

Tratamentul cu corticosteroizi în monoterapie s-a dovedit, spre deosebire de cazurile cu sindrom nefrotic "pur" (din glomerulopatia cu leziuni minime sau glomeruloscleroza focală şi segmentală), ineficient în GN membranoasă primitivă severă. Un imunosupresiv eficient în reducerea proteinuriei în GN membranoasă idiopatică este ciclosporina A, însă aceasta este asociată unui risc crescut de nefrotoxicitate (prin vasoconstricţia renală susţinută), iar rata recăderilor sindromului nefrotic consecutiv întreruperii tratamentului este mare. Ponticelli et al au dezvoltat un protocol imunosupresiv cu eficienţă dovedită – şi riscuri reduse - în

Scanned with OKEN Scanner

glomerulonefrita membranoasă idiopatică severă. Rata de remisiune totală sau parţială cu schema Ponticelii este de 82-93 %. Acest protocol, constând în administrarea de corticosteroizi alternativ cu un agent alkilant (ciclofosfamidă sau chlorambucil) a fost aplicat şi în cazul de faţă, cu obţinerea relativ rapidă a remisiunii totale a sindromului nefrotic, în absenţa unor reacţii adverse notabile. Tolerabilitatea bună a tratamentului imunosupresiv s-a datorat însă şi instituirii unor măsuri profilactice: restricţie salină, hidratare adecvată şi administrarea de mesna (pentru profilaxia cistitei hemoragice). Absenţa leziunilor ireversibile (fibroză, scleroză, atrofie) la examenul histopatologic a prezis un răspuns terapeutic bun la medicaţia imunosupresoare. Răspunsul bun şi rapid la terapia imunosupresoare a indicat un prognostic renal bun pe termen lung, probabilitatea recăderilor fiind relativ redusă. La pacientul prezentat, remisiunea s-a menţinut timp de 2 ani, în absenţa oricărei medicaţii imunosupresoare după 9 luni de la debut şi a medicaţiei adjuvante cu viză renală în cursul celui de-al doilea an.

În concluzie, cazul prezentat ilustrează necesitatea:

- diagnosticului raţional, etapizat, al sindromului nefrotic;
- punerii în balanţă a numeroşilor factori de prognostic în luarea decizei terapeutice;
- stabilirii deciziei terapeutice prin prisma medicinei bazate pe dovezi, luând în calcul raportul risc de reacţii adverse – beneficii terapeutice;
- urmăririi îndelungate şi atente a evoluţiei/răspunsului terapeutic în sindromul nefrotic în general şi în glomerulonefrita membranoasă idiopatică în particular.

Bibliografie

1. Buemi M, Senatore M, Corica F, Aloisi C, et al. Are there potential non-lipid-lowering uses of statins in the kidney? Nephron 2001; 89(4): 363-8.
2. Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. J Am Soc Nephrol 1995; 5(8): 1553-8.
3. Laluck BJ Jr, Cattran DC. Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 1999; 33(6): 1026-32.
4. Kincaid-Smith P. Pharmacological management of membranous nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11(2):149-54.
5. Oliveira DB. The immunopathogenesis of membranous nephropathy. Minerva Med 2002; 93(5): 323-8.
6. Ponticelli C, Passerini P. Treatment of membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2001; 16 Suppl 5: 8-10.
7. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 1998; 31(1): 1-11.
8. Wu Q, Jinde K, Nishina M, Tanabe R, et al. Analysis of prognostic predictors in idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 2001; 37(2): 380-7.
9. Zuchelli P, Pasquali S. Membranous glomerulonephritis. In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology (second ed., vol. I). Edited by S Cameron, AM Davison, J-P Gruenfeld, D Kerr, E Ritz. Oxford Medical Publications, Oxford 1998: 378-387.

Scanned with OKEN Scanner

26 CANCERUL DE COLON

Anca Trifan, Carol Stanciu

Pacienta Aurica N., 61 ani, din Piatra Neamţ, s-a internat în clinica noastră în februarie 2001 pentru dureri abdominale nesistematizate, tulburări de tranzit (diaree alternând cu constipaţie; predominenţa diareei) şi scaune închise la culoare, "negricioase"; în ultimile 3-4 luni se adaugă astenie marcată şi scădere în greutate de 5-6 kg. Este pensionară (fostă frizeriţă), nefumătoare şi nu consumă alcool. Important de menţionat este absenţa antecedentelor personale şi familiale semnificative.

Examenul fizic este normal cu excepţia unei palori moderate şi a prezenţei hemoroizilor interni şi externi la tuşeul rectal.

Examenele de laborator uzuale identifică anemia hipocromă (Hb = 9,8g/dl) şi sideremia scăzută (65 γ%).

Care este diagnosticul iniţial? Cum îl confirmăm?

Tabloul clinic al unei bolnave în vârstă, cu anemie, tulburări de tranzit şi probabil melenă, dureri abdominale nesistematizate şi scădere în greutate evocă diagnosticul de cancer de colon.

Planul de investigaţie pentru confirmarea diagnosticului ar putea cuprinde două variante:

1) rectosigmoidoscopie rigidă sau flexibilă + clismă baritată;
2) colonoscopie. S-a optat pentru a doua variantă – colonoscopia, care a identificat la nivelul colonului ascendent o leziune vegetantă, ulcerată, ocupând aproximativ jumătate din circumferinţa colonului (fig. 26.1); de la nivelul acestei leziuni s-au prelevat trei biopsii. Colonoscopia s-a continuat până la nivelul cecului, fără identificarea altor leziuni. Examenul histologic al fragmentelor de biopsie a evidenţiat un adenocarcinom moderat diferenţiat (fig. 26.2).

De ce a fost preferată colonoscopia?

Clisma baritată (irigoscopia, irigografia) este metoda istorică de investigaţie a colonului. Metoda necesită pregătire specială, cu clisme evacuatorii, dietă hidrică, prokinetice şi lavaj cu substanţe neresorbabile (regim de pregătire specific fiecărui serviciu), fără sedare şi implică o iradiere de circa 3 Rad. Sensibilitatea metodei depinde de pregătirea (şi răbdarea!) radiologului. Se apreciază, în diverse studii, că

Scanned with OKEN Scanner

examinarea radiologică a colonului cu dublu contrast reuşeşte să diagnosticheze circa 65-70% din cancerele de colon, iar colonoscopia 90%. Într-un studiu retrospectiv, care a luat în considerare 31 de cancere nevăzute la clisma baritată cu dublu contrast, s-a dovedit că circa jumătate au fost identificate la a doua citire a filmelor (eroare de percepţie), o treime nu au fost recunoscute nici retrospectiv, datorită unor defecte tehnice, 10% nu s-au putut identifica deloc, nici după diagnosticul colonoscopic, iar 6% au fost văzute dar interpretate greşit. Alte date au indicat că dacă se foloseşte clisma baritată pentru supraveghere după polipectomie, jumătate din cei ce au dezvoltat un cancer au beneficiat de un examen radiologic normal, în medie cu trei ani înainte.

La sensibilitatea diagnostică destul de joasă se adaugă dificultăţile de efectuare la vârstnici, imposiblitatea de a preleva biopsii în multe cazuri, şi necesitatea îndepărtării substanţei de contrast înaintea continuării investigaţiilor. Chiar în cazul identificării unei leziuni, ea trebuie confirmată prin biopsie. Pe de altă parte, o clismă baritată normală la un bolnav asimptomatic creează dileme care, de cele mai multe ori, impune, pentru rezolvare, efectuarea unei colonoscopii. Examenul radiologic este, însă, foarte util pentru investigarea colonului supradiacent unei stenoze, porţiune neabordabilă cu colonoscopul. În ultimul timp se consideră că examenul baritat al colonului este mai mult o tehnică de screening decât de stabilire a unui diagnostic.

Colonoscopia cu utilizarea unui instrument de 180 cm este standardul pentru examinarea colonului. Ea realizează examinarea întregii mucoase a colonului, în mâini experimentate, în 90-95% din cazuri. Necesită pregătire prealabilă a colonului, cu substanţe neresorbabile (Fortrans), sedare şi analgezie; este uşor acceptată de bolnav în condiţii de sedare, dar dificil de dus până la capăt fără acest ajutor. Are o rată mică, de 0,3-0,5%, de producere a accidentelor majore care necesită chirurgie (perforaţie, hemoragie).

Colonoscopia are o sensibilitate mare, iar rata de neidentificare a leziunilor este direct proporţională cu dimensiunile lor; un endoscopist experimentat pierde circa 15% din leziunile sub 10 mm, dar nici una dintre cele mai mari de 10 mm. Cu alte cuvinte, nu rămâne neidentificat nici un cancer. Un alt avantaj major este posibilitatea de a preleva biopsii (deci, de a furniza diagnostic anatomopatologic) şi de a îndepărta leziunile polipoide pediculate sau sesile, prin polipectomie sau distrugându-le prin „hot biopsy" sau prin coagulare cu laser sau argon.

Trebuie specificat că leziunile maligne diagnosticate la colonoscopie tind să fie mai frecvent în stadii precoce decât cele identificate de clisma baritată.

Colonoscopia utilizată pentru pacienta noastră, asociată cu biopsia şi examenul anatomopatologic a pus diagnosticul de cancer de colon.

Scanned with OKEN Scanner

Care alte investigații sunt necesare pentru evaluarea preoperatorie a bolnavului cu cancer de colon?

Orice bolnav cu cancer de colon și cu stare generală acceptabilă trebuie considerat un candidat pentru intervenție chirurgicală. Odată diagnosticat, bolnavul trebuie investigat în primul rând pentru evidențierea unor posibile metastaze.

În serviciul nostru, prima examinare este *ecografia abdominală.* Metoda este neinvazivă, la îndemâna oricărui spital, cu un cost neglijabil și, efectuată de un expert, este excelentă pentru depistarea metastazelor hepatice care pot fi hipoecogene, hiperecogene și în "cocardă" (fig. 26.3). Examenul echografic la pacienta noastră nu a relevat prezența metastazelor hepatice.

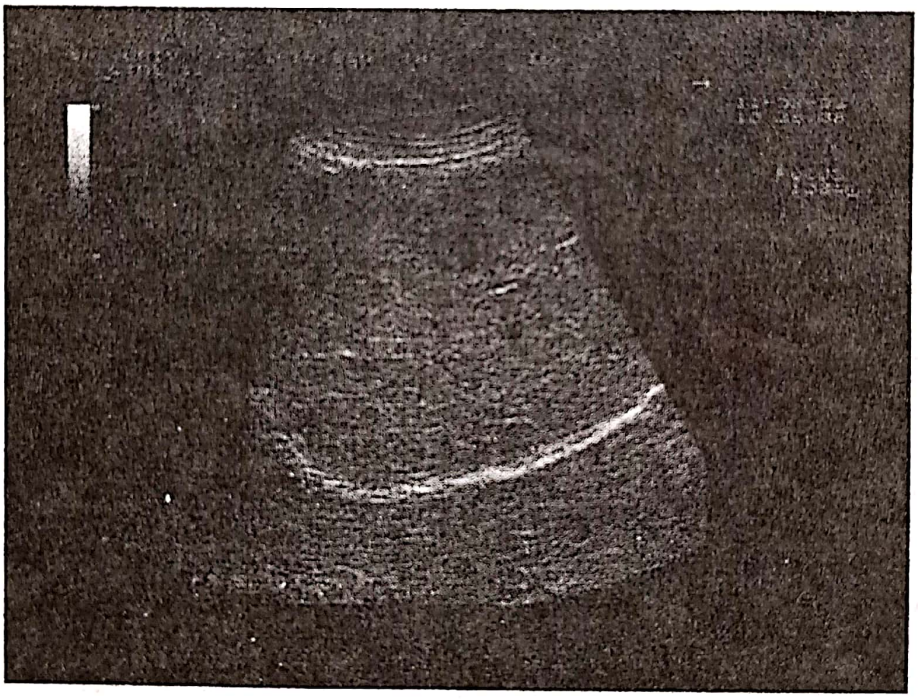


Fig. 26.3. Imagine ecografică în "cocardă".

Radiografia toracică, recomandabilă pentru identificarea unor eventuale leziuni secundare pulmonare, a fost normală la pacienta noastră.

CT (tomografia computerizată) confirmă diagnosticul ecografic de metastaze sau le evidențiază în cazul când există dubii la ecografia abdominală. Pacientei noastre nu i s-a efectuat CT.

Antigenul carcinoembrionar. La bolnavii informați, care ar accepta o laparotomie exploratorie, se recomandă evaluarea preoperatorie a antigenului carcinoembrionar; dacă preoperator este crescut și înregistrează scădere postoperator, markerul respectiv poate fi folosit pentru supravegherea apariției metastazelor. La orice creștere a valorii markerului menționat se recomandă laparotomie. Dacă bolnavul nu acceptă un asemenea tip de explorare nu se recomandă evaluarea markerului.

Scanned with OKEN Scanner

Rezonanţa magnetică (RM) cu produs de contrast super-paramagnetic este indispensabilă pentru a confirma unicitatea unei leziuni metastatice hepatice; nu a fost cazul pacientei noastre.

Scanner cu PET – excelent dacă este disponibil pentru detectarea unei metastaze hepatice sau mai ales extrahepatice, sensibilitatea metodei fiind superioară RM.

Care este tratamentul pe care îl propunem?

Evident, tratamentul pacientei noastre este chirurgical. Pacientei i s-a efectuat hemicolectomie dreaptă, fără incidente, iar evoluţia postoperatorie a fost excelentă.

Supravegherea post-operatorie

Pacienta a suferit o intervenţie chirurgicală ce a părut a fi curativă. La orice bolnav care a suferit o astfel de operaţie, rămân a fi evaluate două aspecte: 1) comportamentul tranşei chirurgicale-apariţia leziunilor recurente; 2) comportamentul restului colonului aflat la un risc mai mare decât media pentru un alt cancer de colon.

Se recomandă ca, după intervenţia chirurgicală, la un interval de trei-şase luni, să se efectueze o primă colonoscopie de control, urmată de o a doua, la interval de un an. Trebuie avută în vedere posibilitatea apariţiei recurenţelor submucoase, care nu modifică major aspectul mucoasei. CT abdominală trebuie repetată la trei-şase luni, pentru identificarea metastazelor la distanţă.

În ceea ce priveşte a doua problemă, un pacient operat pentru cancer de colon este, toată viaţa, un bolnav cu risc crescut de instalare a unui asemenea tip de cancer şi trebuie să fie inclus într-un program de supraveghere. De obicei, pacienţii cu cancer de colon operat în antecedente sunt supuşi de medici la un program exagerat de screening. După primii doi ani, în care se recomandă colonoscopii mai frecvente, pentru identificarea unei posibile recurenţe la nivelul anastomozei, se consideră că este suficientă efectuarea, odată la trei ani, a unei colonoscopii, însoţită de rezecţia endoscopică a oricărei leziuni.

Pacienta noastră a fost examinată colonoscopic la 6, 12 şi 24 luni postoperator; examenul endoscopic, ecografic şi clinic nu au relevat nici o modificare patologică.

Este recomandat un tratament adjuvant?

Deşi 70% din pacienţi par a beneficia de chirurgie curativă, peste 1/3 fac recurenţe care le determină decesul. Încercările de a efectua un tratament chimioterapic adjuvant au fost fără succes până în 1989 când s-au semnalat efectele încurajatoare ale unui regim care asociază Levamisolul 50mg, administrat la opt ore, timp de trei zile, asociat cu flurouracil 450mg/m^2/zi, timp de şapte zile, urmat apoi de levamisol 50mg la două saptămâni şi fluorouracil repetat, 450mg/m^2/săptămână. Un asemenea regim terapeutic a scăzut recurenţele cu 30%, date care au fost susţinute de studii ulterioare. În ultimul timp, Levamisolul a fost înlocuit cu Acidul Folinic în terapia adjuvantă a cancerului de colon.

Scanned with OKEN Scanner

Radioterapia nu are nici un efect asupra cancerelor de colon şi nu este indicată.

În cancerul colonic cu metastaze au fost încercate, fără efecte deosebite, diferite combinaţii de chimioterapice care, deşi au reuşit să micşoreze leziunile secundare, nu au influenţat prognosticul.

Încercări s-au făcut şi cu imunoterapie (BCG), dar tot fără efecte notabile.

Pacienta noastră a refuzat chimioterapia propusă.

Care este prognosticul?

Prognosticul este direct determinat de profunzimea invaziei tumorale şi de existenţa metastazelor la distanţă. Supravieţuirea la cinci ani nu este influenţată direct de mărimea şi masa tumorii, ci de profunzimea ei. Pentru toate tipurile de cancer supravieţuirea la 5 ani este de 40%, deşi, la momentul diagnosticului, 67% par a fi rezecabile. Din cei 40% dintre cazurile care par a nu avea metastaze ganglionare sau la distanţă, 15% fac, totuşi, recidive, decedând în cursul primilor cinci ani. Prezenţa celulelor tumorale în artera mezenterică, mutaţiile K-ras prezente deseori în plasma pacienţilor nu sunt factori independenţi de pronostic prost. Evaluarea preoperatorie nu poate stadializa cu precizie tumora. Prognosticul pacientei noastre pare favorabil dacă avem în vedere controlul efectuat la doi ani postoperator care nu a relevat nici o modificare patologică.

Cancerul colorectal – o problemă de sănătate publică

Epidemiologie

Morbiditatea şi mortalitatea cancerului colorectal prezintă variaţii semnificative de la o regiune la alta dar, tendinţa de creştere a incidenţei se relevă ca numitor comun al tuturor rapoartelor statistice. Pe plan mondial, ca incidenţă, cancerul colorectal ocupă locul 3 la bărbaţi şi locul 4 la femei; se apreciază că mai mult de 2/3 dintre cazuri sunt întâlnite în populaţia ţărilor cu nivel înalt de dezvoltare – SUA, Japonia, Germania, Franţa, Italia, Anglia (tabel 26.1).

Tabel 26.1. Incidenţa şi mortalitatea anuală în cancerul colorectal.

Ţara	Incidenţa	Nr. anual de decese
China	143 227	50 000
Germania	60 813	65 000
Franţa	34 515	55 000
Italia	33 315	33 000
Japonia	83 208	20 000
Spania	19 166	50 000
Marea Britanie	33 173	65 000
Statele Unite ale Americii	147 971	55 000
Total	400 000	330 000

Scanned with OKEN Scanner

În SUA, cancerul colorectal ocupă al patrulea loc (după cancerul de prostată, sân şi plămân) între cancerele nou-diagnosticate, cu un procent de 9% la bărbaţi şi 11% la femei; se estimează că aproximativ 6% din populaţia nord-americană ar putea dezvolta un cancer colorectal şi că, la un risc individual de 2,6%, mai mult de 6 milioane de locuitori ar putea deceda datorită acestei afecţiuni.

Incidenţa ridicată se regăseşte în Canada, Australia, Noua Zeelandă şi Japonia (40-50 cazuri/100.000 locuitori pentru bărbaţi, respectiv 30-40 cazuri/100.000 locuitori, la femei). Prin comparaţie, în Europa incidenţa afecţiunii este apreciată ca medie (30-40/100.000 locuitori, la bărbaţi şi 15-30/100.000 locuitori, la femei).

În rândul populaţiei din Asia, America de Sud şi Africa incidenţa cancerului colorectal este semnificativ redusă (sub 10 cazuri/100.000 de locuitori), Algeria, Gambia şi Kuweitul remarcându-se cu cea mai redusă incidenţă (0,5-1/100.000 de locuitori).

Indiferent de ordinul de mărime a incidenţei pe zone geografice, aceasta este sensibil mai ridicată la populaţia de sex masculin. Afecţiunea poate fi întâlnită şi la vârste tinere dar, riscul apariţiei creşte după 45 de ani, vârsta medie a maximei incidenţe situându-se în intervalul 65-70 ani.

În România, cu 18,5 cazuri/100.000 locuitori, incidenţa cancerului colorectal se înscrie în clasa de frecvenţă medie. Dacă în anul 1989 statistica naţională consemna o incidenţă de 10,1% aceasta aproape s-a dublat pe parcursul unui deceniu; evoluţia incidenţei cancerului colorectal în intervalul 1994-1999 este ilustrată în figura 28.4. În totalul tumorilor maligne, ponderea incidenţei este de 8%, cancerul colorectal ocupând locul 3 ca frecvenţă atât la bărbaţi (după cancerul pulmonar şi gastric) cât şi la femei (după cancerul de sân şi uter). Ca şi în cazul incidenţei, cancerul colorectal ocupă locul 3 şi în statistica deceselor prin cancer.

Carcinogeneza cancerului de colon

În ţările dezvoltate, cancerul colorectal reprezintă a doua cauză de deces prin cancer (prima dintre cancerele digestive), incidenţa bolii aflându-se în continuă creştere şi în România. Un asemenea tip de cancer s-a bucurat de o mare atenţie din partea cercetătorilor, determinând o explozie a cunoştinţelor din domeniul biologiei tumorilor digestive. Cancerul colorectal este rezultatul interacţiunii dintre mediu şi genomul celulei epiteliale colonice, interacţiune care se desfăşoară, inevitabil, pe tot parcursul vieţii, fiind un proces constant cumulativ. Celulele epiteliului colonic sunt dinamice, aflându-se într-un proces neîntrerupt de proliferare. Acţiunea factorilor de mediu asupra genomului epiteliului colonic se desfăşoară în etape succesive.

Nu orice mutaţie apărută va fi utilă pentru carcinogeneză; foarte multe dintre mutaţii sunt letale, celulele nesupravieţuind. Orice mutaţie care îi dă celulei un avantaj asupra celorlalte se păstrează. Dacă se acumulează mai multe mutaţii „utile", la un moment dat, apar unele clone celulare, care pot prezenta mutaţii genetice, fără expunere la factori de mediu şi care dau naştere la celule capabile de invazie şi metastazare. Procesul de carcinogeneză colonică se desfăşoară pe mai

Scanned with OKEN Scanner

mulţi ani, riscul crescând cu timpul de expunere, mai exact cu vârsta, fiind recunoscut faptul că, la populaţia generală fără riscuri suplimentare de instalare a bolii, cancerul colorectal este o ameninţare în continuă creştere după vârsta de 50 ani.

Carcinogeneza colonică, proces recunoscut a fi secvenţial, se datorează mutaţiilor produse la nivelul mai multor loci, situaţi pe gene care reglează creşterea (proliferarea sau moartea celulară). Se recunosc mutaţii ce apar la anumite categorii de gene, numite fie „caretaker" a căror defecţiune va determina instabilitatea genetică, fie *„gatekeeper"*, a căror mutaţie va determina apariţia fenotipului neoplazic. Mutaţiile se acumulează succesiv, determinând, din punct de vedere clinic, apariţia adenomului şi apoi, odată cu completarea secvenţelor alterărilor genetice, producerea adenocarcinomului.

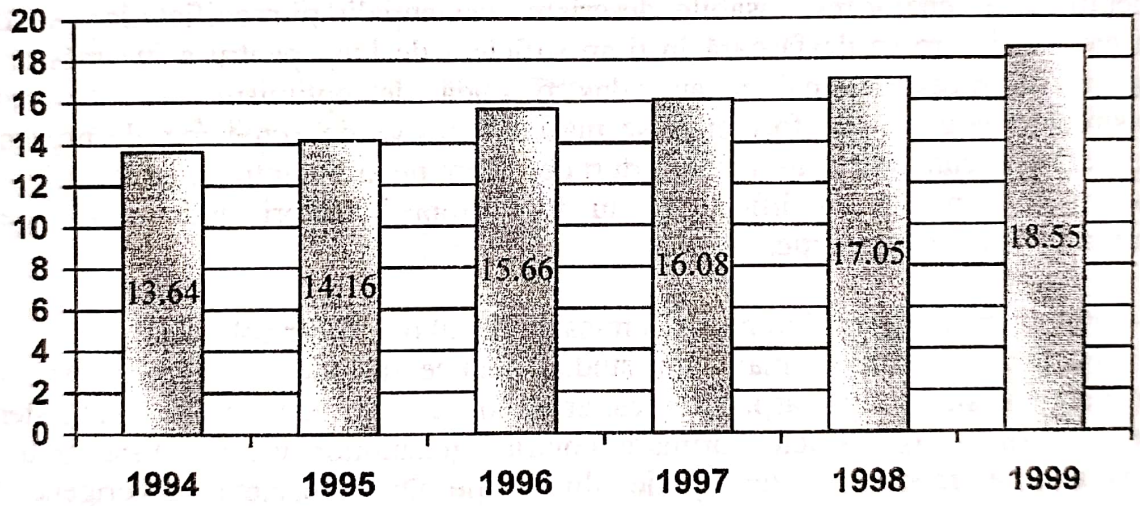


Fig 26.4. Tendinţa temporală a incidenţei cancerului colorectal în România în perioada 1994-1999.

Modelul de studiu al carcinogenezei colonice la oameni a fost oferit de natură prin existenţa sindroamelor polipozelor familiale şi al celor de cancer colonic ereditar non-polipozic (HNPCC) Lynch. A fost identificată gena responsabilă de apariţia polipilor adenomatoşi de mici dimensiuni la vârste tinere în polipozele familiale – gena APC, considerată *„gatekeeper"* pentru adenom. Existenţa defectului genei respective nu înseamnă însă şi creşterea în dimensiuni a polipilor; pentru aceasta, sunt necesare alte mutaţii, la nivelul genelor K-ras, frecvent la nivelul codonilor 13, 61. Cu asemenea defecte, un polip creşte la dimensiuni mari, chiar de 6 cm, fără să se transforme malign. Defecte ale genei p-53, considerată "gatekeeper" pentru cancerul colorectal, facilitează apariţia transformării maligne. Gena p-53 este larg răspândită în natură, ea având ca rol primordial împiedicarea multiplicării celulelor cu defecte ale ADN-ului, fie reparând defectul, fie iniţiind apoptoza. Defecte ale p-53 sunt identificate în multe tumori maligne.

Scanned with OKEN Scanner

S-a demonstrat existenţa unor niveluri ridicate ale proteinei p-53 în polipii de mari dimensiuni, cu displazie severă, anunţând transformare malignă. În polipozele familiale, instabilitatea genomică se caracterizează prin instabilitate cromozomială, care determină pierderea heterozigoţiei şi aneuploidie.

În sindroamele Lynch, instabilitatea genomică se datorează instabilităţii microsatelite care, de obicei, evoluează cu diploidie. Acelaşi tip de defect s-a găsit şi la unele cancere de colon sporadice. Deşi slab diferenţiate, s-a demonstrat că multe cancere de colon din sindromul Lynch au un prognostic mai bun decât cele bine diferenţiate, ca urmare a pierderii heterozigoţiei, asociate cu gena p-53. Multe din cancerele Duke B slab diferenţiate, apărute la vârste tinere, la nivelul colonului proximal şi având mari dimensiuni au prognostic mai bun decât se crede la prima vedere, fiind asociate cu instabilitate microsatelită, diploidie şi cu un grad mai scăzut de agresivitate.

Progresele majore făcute în înţelegerea carcinogenezei colorectale, identificarea genelor responsabile, descrierea secvenţialităţii modificărilor care duc la cancer şi care se desfăşoară în timp suficient de lung pentru a lua măsuri de oprire a procesului malign au adus o undă de optimism în comunitatea gastroenterologilor. Au fost propuse măsuri agresive de *screening*, de prevenţie primară şi secundară. S-au făcut eforturi deosebite pentru identificarea factorilor de mediu care pot fi modificaţi şi au fost propuşi factori dietetici şi agenţi farmacologici de protecţie.

Putem influenţa mediul pentru a micşora riscul de cancer colorectal?

Factorii de mediu cel mai intens studiaţi sunt cei dietetici. În natură, substanţele cancerigene sunt foarte răspândite, ele apărând odată cu viaţa, multe fiind sisteme de apărare a organismelor primare contra agresiunilor variate. Este greu de imaginat un mediu, ori un tip de alimentaţie fără substanţe cancerigene. Se consideră, totuşi, că o alimentaţie fără aport caloric exagerat, cu un conţinut de grăsimi mai mic de 25% din aportul caloric (se pare că nu contează atât tipul de grăsimi, saturate sau nesaturate, cât cantitatea lor totală), cu un minim de 25 grame de fibre pe zi, bogat în calciu şi în fructe proaspete ar avea un rol protector împotriva cancerului colorectal. Cum un asemenea regim este comun şi pentru profilaxia unor boli cardio-vasculare, el poate fi indicat pe scară largă; rezultatele, însă, nu pot fi sigure. Aspirina şi sulindacul (antiinflamator non-steroidic) par a avea un efect în încetinirea creşterii adenoamelor; folosirea lor pe scară largă nu este, însă, recomandabilă.

Care este situaţia screening-ului cancerului colorectal în România?

Cancerul colorectal este încă depăşit de cel gastric, când se consideră letalitatea prin cancer digestiv în România.

Majoritatea formelor de cancere colorectale sunt, însă, diagnosticate în faze avansate, când mortalitatea este foarte mare. În afara unor centre specializate din

Scanned with OKEN Scanner

țară, unde se desfășoară programe de *screening* auto-finanțate, în România nu există în momentul de față programe naționale de screening.

Categoriile populaționale care ar trebui supuse unor programe de *screening* sunt cei cu risc mediu (peste 50 de ani) și cei cu risc crescut (antecedente personale de polip sau cancer colorectal, polipoze familiale, Lynch I sau II, cancer familial). Altgoritmul de *screening* este prezentat în tabelul 26.2.

Tabelul 26.2. Screening pentru cancerul colorectal.

	Categorii de risc	Recomandări	Vârsta inițierii	Interval
Risc general	populație > 50 ani ce nu intră la 2,3	• test fecal pentru hemoragii oculte (FOBT) • Rectosigmoidoscopie • Colonoscopie	50 ani	FOBT anual; Rectosigmoidoscopie la 5 ani ; Colonoscopie la 10 ani.
Risc moderat	Un polip adenomatos > 1 cm	Colonoscopie	La diagnosticul polipului	Colonoscopie la 5 ani/; Normală → Protocol 1.
	Polip > 1 cm sau polipi multipli	Colonoscopie	La diagnosticul polipului	Colonoscopie la 3 ani/ Normală; Repetată la 5 ani.
	Antecedente personale de cancer recto-colic rezecat	Colonoscopie	La un an de la rezecție	Normală; Colonoscopie peste 3 ani/Normală → colonoscopie la 5 ani.
	AHC de polip adenomatos sau cancer colorectal la o rudă de gradul I la vârste < 60 ani sau la două indiferent de vârstă	Colonoscopie	40 ani sau cu 10 ani mai devreme ca rudă	Colonoscopie la 5 ani.
	Cancer colorectal la alte rude	ca la protocolul I	40 ani	ca la protocol 1.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. Shirai M, Nakamura T, Matsuura A, et al. Safer colonoscopic polypectomy with local submucosal injection of hypertonic saline-epinephrine solution. Am J Gastroenterol 1994; 89: 334–8.
2. Slivka A, Parsons WG, Carr-Locke DL. Endoscopic band ligation for treatment of post-polypectomy hemorrhage. Gastrointest Endosc 1994; 40: 230–2.
3. Spigelman AD, Murday VA, Phillips RKS. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. Gut 1989; 30: 1588–90.
4. Tappero G, Gaia E, DeGiuli P et al. Cold snare excision of small colorectal polyps. Gastrointest Endosc 1992; 38: 310-13.
5. Toribara NW, Sleisenger MH. Screening for colorectal cancer. N Engl J Med 1995; 332: 861–7.
6. Watanabe T, Muto T, Sawada T. Miyaki M. Flat adenoma as a precursor of colorectal carcinoma in hereditarz non polyposis colorectal carcinoma. Cancer 1996; 77: 627-34.

Scanned with OKEN Scanner

27 CANCERUL GASTRIC

Carol Stanciu, Anca Trifan

Pacientul S. 58 ani, s-a prezentat la ambulatorul clinicii la începutul lunii iunie 2000 pentru un sindrom dureros epigastric, astenie şi scădere în greutate de aproximativ şapte kg. Este profesor la un liceu ieşean, consumă alcool ocazional şi fumează un pachet de ţigări pe zi de peste 30 de ani. În antecedentele familiale, o informaţie importantă: tatăl decedat la scurt timp după o intervenţie chirurgicală pentru o „tumoare la stomac". Anamneza relevă existenţa durerilor epigastrice periodice de mai mulţi ani, îndeosebi primăvara, calmate prin administrarea de dicarbocalm şi ranitidină; pentru această suferinţă a fost văzut endoscopic într-un serviciu de chirurgie (!) în mai 1999 şi diagnosticat cu „ulcer gastric". Întrucât simptomatologia ceda la tratamentul cu alcaline şi antiacide iar bolnavul îşi amintea „cu groază" de examenul endoscopic, medicul de familie relua mereu aceeaşi schemă terapeutică, solicitând o singură dată un examen radiologic baritat (noiembrie 1999) care a fost normal. De această dată, durerea epigastrică nu a mai cedat nici la tratamentul obişnuit, nici la altă medicaţie prescrisă de medicul de familie (nexium?); în plus, bolnavul acuză o astenie accentuată (neagă însă o hemoragie digestivă exteriorizată) şi marcată scădere în greutate în ultimile săptămâni (pe care o pune pe seama regimului alimentar!)

Examenul fizic este normal cu excepţia unei palori moderate şi a unei leziuni cutanate axilare de culoare închisă, negricioasă, nedureroasă şi nepruriginoasă.

Din analizele biochimice şi hematologice efectuate la un laborator privat din Iaşi, reţinem o anemie feriprivă moderată (Hb = 10,2 g/dl; Ht = 34%).

Care este diagnosticul iniţial? De ce? Cum îl confirmăm?

Tabloul clinic general cu care se prezintă pacientul evocă cu mare probabilitate diagnosticul de *cancer gastric*. În favoarea acestui diagnostic pledează următoarele elemente:

1. *Clinic:* sindromul dureros epigastric permanent care nu cedează la tratamentul antiulceros (inclusiv inhibitori ai pompei de protoni), alterarea progresivă a stării generale cu anemie şi scădere semnificativă în greutate („semne de alarmă"), achantosis nigricans.
2. *Terenul:* vârsta „periculoasă" de peste 50 de ani, bărbat, istoric familial de cancer gastric şi antecedente considerate de unii ca leziune precanceroasă (ulcer gastric).

Scanned with OKEN Scanner

3. *Biologic:* anemie feriprivă în absenţa unei hemoragii digestive exteriorizate (element neconcludent).

Pentru confirmare, *endoscopia digestivă superioară* se impune ca prim examen.

De ce endoscopie şi nu examen radiologic baritat?

Pentru că endoscopia este indispensabilă prelevării de biopsii pentru examenul histopatologic – singurul care stabileşte cu certitudine diagnosticul diferenţial între cancerul gastric şi ulcerul gastric benign.

Dl Stoica a acceptat (fără prea mare tragere de inimă!) propunerea noastră şi examenul endoscopic a evidenţiat în regiunea antrală o leziune ulcerativă de aproximativ 1.5 cm, cu margini neregulate, uşor elevate, din care s-au prelevat 8 biopsii; deşi leziunea nu este mare, aspectul endoscopic pledează pentru cancer gastric ulcerat, confirmarea venind după 48 ore prin protocolul morfopatologic („*adenocarcinom diferenţiat ulcerat*") (fig. 27.1, vezi planşa color IV).

Odată stabilit diagnosticul de cancer gastric prin examen endoscopic şi bioptic, ne oprim aici?

Pacientul a fost evaluat cu mijloacele avute la dispoziţie pentru stadializarea leziunii înainte de a fi transferat într-un serviciu chirurgical în vederea unei intervenţii de tip curativ. Radiografia toracică şi ecografia abdominală nu au evidenţiat modificări, iar un nou bilanţ clinic (palparea ariilor ganglionare, examen neurologic etc) şi biochimic (hepatic, renal etc) a fost în limite normale.

Mai este necesar examenul radiologic baritat? În opinia noastră, odată ce diagnosticul de cancer gastric a fost stabilit endoscopic şi bioptic, examenul radiologic baritat este de prisos; în cazul de faţă a fost efectuat la solicitarea chirurgului, evidenţiind semne indirecte de ulcer duodenal!

Ce alte investigaţii preoperatorii mai trebuiau efectuate?

Ecoendoscopia ar fi adus detalii asupra structurii peretelui gastric, invadarea ganglionilor limfatici perigastrici şi a organelor vecine, metoda având o importanţă deosebită în diagnosticul şi conduita terapeutică (mucosectomia endoscopică) a cancerului gastric precoce. Tomografia computerizată (CT) abdominală indicată în cadrul bilanţului preoperator pentru evaluarea extinderii procesului malign nu s-a efectuat (aparatul defect); acurateţea metodei în identificarea bolnavilor cu cancer gastric avansat este de 90%, dar nu poate diferenţia leziunea T_1 (lamina proprie, submucoasă) de T2 (muscularis propria, submucoasa). Rezonanţa magnetică nu oferă avantaje pentru stadializare faţă de CT spiral. Laparoscopia este indicată numai la bolnavii la care ecoendoscopia sau CT suspicionează prezenţa metastazelor peritoneale.

Care este tratamentul pe care îl propunem? Deşi stadializarea exactă a cancerului gastric nu a fost posibilă în cazul nostru nu a existat nici o îndoială

Scanned with OKEN Scanner

privind indicaţia intervenţiei chirurgicale care s-a practicat fără incidente, stadiul stabilit intraoperator fiind de T_3 (tumora penetrează mucoasa fără invazia structurilor adiacente), N1 (metastaze în ganglionii limfatici regionali perigastrici la 3 cm de marginea tumorii), MO (fără metastaze la distanţă). S-a practicat rezecţie gastrică subtotală, iar evoluţia postoperatorie a fost bună.

Este suficientă rezecţia? Ar fi necesară chimioterapia sau altă metodă adjuvantă de tratament? Deşi cu rezultate discutabile, dar având în vedere prezenţa metastazelor în ganglionii limfatici regionali s-a indicat chimioterapia.

Evoluţia pacientului a fost favorabilă acuzând doar periodic un sindrom dispeptic modest care nu solicită tratament; la ultimul control (mai 2003) examenul clinic era normal iar endoscopia a evidenţiat doar reflux duodenogastric şi o formă moderată de gastrita bontului.

Cancerul gastric – actualităţi şi perspective

Scade incidenţa cancerului gastric?

Statistici recente arată că neoplasmul gastric este a 14-a cauză de mortalitate din lume şi a doua cauză de deces prin cancer; aproximativ 700.000 de oameni mor prin această boală în fiecare an, un număr similar fiind nou diagnosticaţi în aceeaşi perioadă de timp. Există diferenţe mari în incidenţa cancerului gastric între diferitele regiuni ale globului; astfel, este de 10 ori mai frecvent în Japonia (91,4 $^{0}/_{0000}$ locuitori) decât în SUA şi Europa Occidentală (8,7 $^{0}/_{0000}$ locuitori). În ultimile decade s-a observat o scădere semnificativă a incidenţei cancerul gastric (din motive care rămân neclare) în toate ţările dezvoltate şi o uşoară creştere a supravieţuirii la 5 ani.

În ţara noastră incidenţa cancerului gastric este de 21 $^{0}/_{0000}$ loc., iar mortalitatea de 24,9 $^{0}/_{0000}$ loc.; unele statistici incomplete sugerează o tendinţă de scădere (nesemnificativă) a incidenţei, deşi practica clinică ne demonstrează clar că ne găsim încă în faţa unei boli maligne frecvente şi de cele mai multe ori diagnosticate într-o etapă terapeutic depăşită. Mai mult, în următoarele decenii, mortalitatea prin cancerul gastric ar putea fi mai mare ca urmare a creşterii duratei de viaţă şi a numărului populaţiei adulte.

Carcinogeneza gastrică: alterări genetice multiple

Astăzi este unanim acceptat rolul important al factorilor genetici în carcinogeneza gastrică, deşi nu s-a putut încă determina lanţul de mutaţii care duc la cancer gastric, aşa cum s-a reuşit în cazul cancerului colorectal. Dar, în mod sigur, aceleaşi clase de gene suferă mutaţii şi în cancerul gastric: protooncogenele (activare), genele de supresie a creşterii tumorale (inactivare) şi genele de stabilitate (alterarea lor, urmată de reparaţii ADN defectuoase) (tabel 27.1).

Dintre mutaţiile genetice un rol demonstrat îl au oncogenele (K-ras, C-met), genele supresoare (APC = adenomatous polyposis coli şi p53) şi genele reparatoare

Scanned with OKEN Scanner

MLH1 şi MSH2, precum şi modificările microsatelite conţinând erori de replicare a ADN-ului (RER) şi pierderea heterozigoţiei cromozomilor.

Tabel 27.1 Alterări genetice în cancerul gastric.

Activarea oncogenelor	*familia ras* mutaţie Ki-*ras* la nivelul codonilor 12 şi 13 mutaţie Ha-*ras* la nivelul codonilor 12 supraexprimarea *ras*p21
Inactivarea genelor supresoare tumorale	*APC* *K-sam* amplificare
Alterările adeziunii moleculare	E – caderina α - catenina ß - catenina γ - catenina
Pierderea heterozigozităţii (LOH – loss of heterozigosity)	1p;5q;7q;12q;13q;17p;18q;Y
Instabilitatea genomică	erori de replicare (RER)

Alte gene implicate sunt erbB2 (prognostic infaust), E-cadherin (codifică o moleculă de adeziune şi reduce transcripţia genelor; subiecţii cu genotipul E-cadherin-160A/A au un risc scăzut de cancer gastric), HLADQB*0401 (codifică o proteină care suferă o alterare tridimensională ce favorizează dezvoltarea gastritei atrofice), COX2 (expresia acesteia favorizează creşterea celulară, angiogeneza şi scade apoptoza), HLADRB1*04051 (posibil factor de predispoziţe genetică a gazdei pentru adenocarcinomul produs de *H. pylori*).

Există numeroase studii recente care încearcă să stabilească locul instabilităţii microsatelite. Etapele carcinogenezei diferă în tipul intestinal faţă de tipul difuz de cancer gastric. Elucidarea multiplelor alterări genetice din cadrul carcinogenezei pot clarifica diferenţele istoriei naturale a ambelor tipuri (intestinal şi difuz) de cancer gastric şi furnizând astfel cancerului gastric informaţii importante legate de prevenţia acestei boli maligne.

Helicobacter pylori şi cancerul gastric

Primele date privind posibila asociere *cancer gastric - H. pylori* au fost studiile epidemiologice care au evidenţiat riscul crescut de neoplasm gastric la pacienţii cu infecţie *H. pylori*. Pe baza studiilor epidemiologice şi a cercetărilor ulterioare

Scanned with OKEN Scanner

IARC (*International Agency for Research on Cancer*) a recunoscut infecţia cu *H. pylori* drept carcinogen de ordinul I.

Totuşi, studiile epidemiologice nu au oferit numai argumente pentru relaţia *H. pylori* – cancer gastric, ci şi anumite elemente care pot fi considerate contraargumente sau paradoxuri. Infecţia bacteriană atinge o prevalenţă pe plan mondial de aproximativ 50%, din care doar o minoritate va dezvolta cancer gastric; pentru a explica această inegalitate s-a apelat la factorii predispozanţi genetici şi dietetici şi la factorii de virulenţă ai *H. pylori*. De asemenea, infecţia cu *H. pylori* este egal distribuită la ambele sexe, în timp ce neoplasmul gastric afectează preponderent bărbaţii. Pe de altă parte, există regiuni în care prevalenţa infecţiei se apropie de 100%, iar cea a cancerului gastric este aproape nulă („african enigma").

La momentul actual este universal acceptat rolul *H. pylori* în carcinogeneza gastrică (atât în tipul intestinal, unde asocierea este mai puternică, cât şi în tipul difuz), dar este puţin probabil ca infecţia cu *H. pylori* să fie suficientă pentru a produce neoplasm gastric. În mod clar, nu există un singur mecanism etiopatogenic în dezvoltarea cancerului gastric după infecţia cu H. *pylori*.

Cancerul gastric este tipic multifactorial. Gastrita acută este leziunea iniţială care progresează spre gastrită atrofică multifocală. Secvenţa evenimentelor care conduc la cancer gastric este următoarea: infecţia *H. pylori* → gastrită superficială → gastrită atrofică → metaplazie intestinală → displazie (uşoară, moderată, severă) şi în final carcinom. În prezent, se consideră că infecţia cu *H. pylori* poate explica cel puţin iniţierea procesului. *H. pylori* produce la majoritatea subiecţilor gastrită cronică activă; în aproximativ 50% din cazuri apare pierderea glandelor gastrice, conducând la instalarea gastritei atrofice care se asociază cu metaplazia intestinală (40% din subiecţii *H. pylori* pozitiv) şi displazie (8%). Nu este demonstrat clar, încă, rolul *H. pylori* în evoluţia de la displazie la cancer gastric. Perioada medie de timp de la apariţia gastritei atrofice până la dezvoltarea cancerului gastric este de 10-15 ani.

Care sunt mecanismele care determină atrofia gastrică?

Unul dintre subiectele cel mai frecvent studiat în ultimii ani este reprezentat de factorii de virulenţă ai *H. pylori*. Câteva produse bacteriene au fost considerate nocive pentru gazdă: ureaza, fosfolipaza A, enzime proteolitice, proteine „heat shock", adezine; aceste produse sunt comune pentru toate tulpinile de *H. pylori*. Altele însă sunt exprimate de unele tulpini, fiind considerate factori suplimentari de virulenţă. Proteina Cag (cytotoxin-associated protein) codificată de gena CagA este exprimată doar de 60-70% din tulpini; nu se cunoaşte exact acţiunea acesteia, dar pare a fi corelată cu un răspuns inflamator mai accentuat. Prezenţa CagA este asociată cu atrofia gastrică şi metaplazia intestinală, dar în ceea ce priveşte relaţia cu cancerul gastric, datele sunt contradictorii. Observaţiile iniţiale au sugerat o asociere între pozitivitatea CagA şi neoplasmul gastric dar cercetări recente au ridicat dubii serioase asupra acestei asocieri. Astfel, în două din ţările europene cu

Scanned with OKEN Scanner

cele mai mari incidenţe ale cancerului gastric (Islanda şi Portugalia) există o mică proporţie de tulpini *H. pylori* CagA pozitive. Mai mult, incidenţa cancerului gastric este în declin, însă nu acelaşi lucru se poate afirma despre frecvenţa tulpinilor CagA pozitive. Proteina VacA (vacuolating cytotoxin) codificată de gena VacA este prezentă la aproximativ 50-65% din tulpinile de *H. pylori* şi are un rol toxic asupra celulelor epiteliale in vitro. Recent s-a identificat un nou factor de virulenţă OipA (outer inflammatory protein) care este o proteină membranară a *H. pylori* cu rol în producerea inflamaţiei mucoase. O proteină tipA activă la tulpinile CagA pozitive creşte mult capacitatea bacteriei de a produce inflamaţie.

Cu toată avalanşa de informaţii despre *H. pylori* care apar permanent în ultimii ani, mecanismul exact de agresiune ce determină mutaţiile genetice nu este elucidat. Nu există date care să demonstreze un efect carginogenetic direct al *H. pylori* şi nu s-a identificat nici o interacţiune directă bacterie – ADN – epiteliu gastric. Totuşi, studiile genetice privind influenţa *H. pylori* asupra genomului uman au evidenţiat mutaţii la peste 200 de gene din cele studiate până în momentul actual care pot fi corelate cu infecţia *H. pylori.*

Există unele opinii că *H. pylori* ar produce un micromediu în care susceptibilitatea la substanţe carcinogenetice (nitrosamine) ar fi crescută. O altă modalitate de acţiune a bacteriei ar fi prin scăderea cantităţii de acid ascorbic în sucul gastric, substanţă cu efect protectiv demonstrat împotriva cancerului gastric. Inflamaţia cronică produsă de *H. pylori* determină eliberarea de radicali liberi de oxigen care pot induce, mai ales în absenţa substanţelor antioxidante, alterări ale ADN-ului celular.

De asemenea, inflamaţia cronică şi acumularea de amoniac (datorită *H. pylori*) determină creşterea diviziunii celulare. Proliferarea celulară accentuată favorizează erorile de replicare, crescând astfel susceptibilitatea la carcinogene. S-a demonstrat, atât in vitro cât şi in vivo, că *H. pylori* determină o creştere a apoptozei la nivelul celulelor epiteliale gastrice. Se poate presupune că apoptoza excesivă datorată acţiunii *H. pylori* determină o hiperproliferare reactivă sau că hiperproliferarea accentuată conduce la o apoptoză crescută pentru a menţine masa celulară relativ constantă, ultimele studii sugerând că prima ipoteză este mai probabilă.

Din tot acest noian de date, încă nu se poate desprinde linia directoare care să lege într-un mod clar şi uşor de demonstrat etapa iniţială (infecţia cu *H. pylori)* şi etapa finală (adenocarcinomul gastric). Probabil că studiile genetice şi moleculare ale viitorului vor reuşi să aducă lumină şi în acest capitol al patologiei umane. Un model bazat pe informaţiile existente privind rolul infecţiei cu *H. pylori* în carcinogeneza gastrică este prezentat în fig. 27.2.

Reversibilitatea leziunilor induse de *H. pylori*

O problemă importantă atât din punct de vedere teoretic, dar mai ales practic este dacă şi în ce măsură leziunile induse de *H. pylori* regresează sau sunt oprite din evoluţie după eradicarea bacteriei.

Scanned with OKEN Scanner

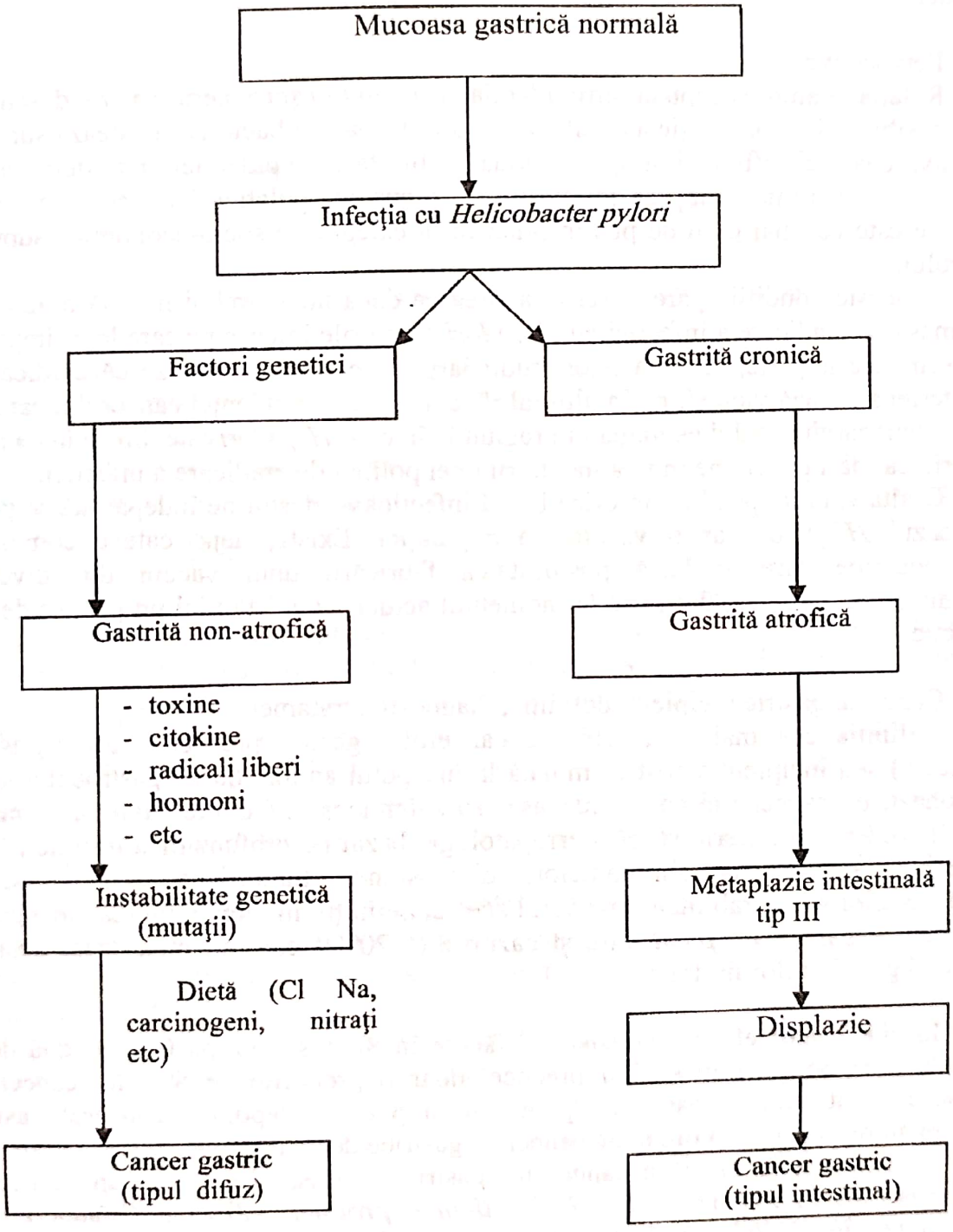


Fig. 27.2. Carcinogeneza gastrică: un model bazat pe informaţiile existente.

Gastrita non-atrofică este complet reversibilă după eradicarea infecţiei cu *H. pylori*. În ceea ce priveşte gastrita atrofică şi metaplazia intestinală, datele din

Scanned with OKEN Scanner

literatură nu sunt concordante, dar ultimele studii tind să sugereze o ameliorare a leziunilor histologice după eradicarea bacteriei, în special în formele uşoare şi moderate.

Perspective

Relaţia unanim acceptată între infecţia cu *H. pylori* şi cancerul gastric deschide noi posibilităţi de prevenţie a acestei afecţiuni. Deoarece bacteria infestează sursele de apă, cea mai ieftină şi simplă metodă de limitare a epidemiei ar fi sterilizarea apei potabile şi îmbunătăţirea condiţiilor de igienă a populaţiei. Din păcate, această soluţie este cel mai greu de pus în practică la categoriile socio-economice supuse riscului.

În aceste condiţii apare întrebarea firească dacă nu ar trebui iniţiată o acţiune de masă de eradicare a infecţiei cu *H. pylori*. Costurile imense pe care le-ar implica o asemenea acţiune, absenţa unor studii largi care să demonstreze că eradicarea bacteriei salvează vieţi şi, nu în ultimul rând, creşterea incidenţei cancerului cardiei şi a adenocarcinomului esofagian în regiunile în care *H. pylori* este din ce în ce mai rar ridică mari probleme în faţa instituirii unei politici de eradicare a infecţiei.

O altă soluţie, posibilă în orice boală infecţioasă, destul de îndepărtată se pare în cazul *H. pylori*, ar fi vaccinarea populaţiei. Există, deja, câteva companii farmaceutice care studiază posibilitatea fabricării unui vaccin din diverse fragmente antigenice, dar până la momentul actual nu există nici un produs de uz practic.

Cancerul gastric incipient: definiţie, diagnostic, tratament endoscopic

Definiţia cea mai acceptabilă a cancerului gastric precoce („*early gastric cancer*") sau incipient a fost formulată la începutul anilor '60 de gastroenterologi japonezi: un cancer limitat la mucoasă sau submucoasă. Cu alte cuvinte, definiţia are în vedere un criteriu strict morfopatologic bazat pe profunzimea invaziei, fără referire la prezenţa simptomelor, dimensiunea tumorii maligne, absenţa metastazelor sau curabilitate. În cadrul acestei definiţii, în momentul diagnosticului de *cancer gastric incipient* intră şi cazurile (5-20%!) care au metastazat deja la nivelul ganglionilor limfatici.

În ciuda unor eforturi consistente făcute în SUA şi Europa Occidentală de a diagnostica bolnavii în stadiul precoce, doar o proporţie de 5% din cancerele gastrice sunt cancer gastric incipient, în timp ce în Japonia cancerul gastric incipient reprezintă 1/3 din toate cancerele gastrice depistate.

Clasificarea japoneză a cancerului gastric incipient s-a făcut după aspectul macroscopic în trei tipuri (fig. 27.3): *tipul I: protruziv; 2) tipul II: superficial*, subdivizat în: a) *IIa supradenivelat*, uşor elevat deasupra mucoasei înconjurătoare; b) *IIb plan*, fără modificări macroscopice de nivel evidente; c) *IIc subdenivelat*, uşor subdenivelat faţă de mucoasa înconjurătoare sau asociat cu eroziune superficială.

Scanned with OKEN Scanner

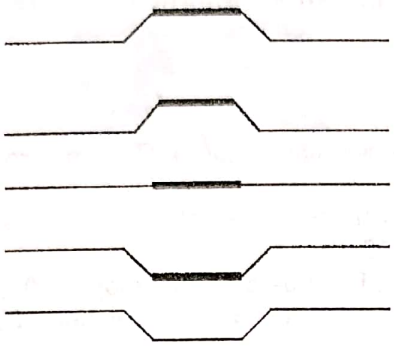


Fig. 27.3. Tipuri macroscopice de cancer gastric incipient

Rezecţia endoscopică a mucoasei – „mucosectomia endoscopică" – (*„endoscopic mucosal resection")* în tratamentul endoscopic al cancerului gastric incipient a fost introdusă în 1994 de Takata; este o tehnică simplă, fără complicaţii notabile, care a reprezentat un progres pentru endoscopie şi oncologia digestivă. Permite atât excizia cât şi recuperarea fragmentului a cărui analiză histologică ne va indica dacă rezecţia a fost suficientă sau trebuie urmată de chirurgie. Se poate realiza prin metode diferite, principalele etape ale mucosectomiei fiind aceleaşi: 1) precizarea pe cât posibil a extensiei leziunii, eventual prin coloraţii cu indigo carmin, chiar marcarea limitelor sale prin electrocoagulare; 2) elevarea leziunii plate prin injecţie cu ser fiziologic la baza acesteia; se poate folosi pentru uşurarea acestei etape, fie o ansă, fie o pensă cu care se trage de leziune, pentru a o detaşa de submucoasă; urmează tot în acest timp aspirarea leziunii într-un dispozitiv ca un capişon aplicat la capătul distal al endoscopului; 3) se aplică o ansă similară celei folosite la polipectomie (sunt disponibile acum anse speciale care au un sistem de dinţi minusculi care le fac mai aderente la mucoasă) şi se practică rezecţia folosind curent numai de „tăiere". Se recuperează fragmentul şi se fixează în formol tamponat având grijă să-l orientăm pentru a uşura analiza histologică. Uneori, pentru rezecţia unei leziuni mai mari trebuie abordată tehnica „paşilor mărunţi" sau „piece-meal" pentru a micşora riscurile. Între două rezecţii trebuie aşteptat cel puţin două săptămâni.

Pentru a stabili indicaţia trebuie ţinut cont de pacient, tipul histologic al leziunii, localizarea sa, extensia în suprafaţă şi mai ales cea în profunzime. În ceea ce priveşte extensia de suprafaţă aceasta este uşor de apreciat, uneori cu ajutorul cromoscopiei; o suprafaţă mare a leziunii ne sugerează atât posibilitatea extensiei în profunzime cât şi faptul că mucosectomia se poate dovedi dificilă şi riscantă. Extensia în profunzime, mult mai dificil de apreciat macroscopic, este poate cea mai importantă în stabilirea indicaţiei pentru mucosectomie. O metodă elegantă de apreciere a invaziei în profunzime este ecoendoscopia cu minisondă de 20MHZ care are o sensibilitate de până la 80%. O altă metodă mult mai simplă şi la îndemâna oricărui laborator de endoscopie este injectarea de ser fiziologic la baza leziunii; dacă nu se reuşeşte decolarea leziunii de submucoasă este foarte probabil

Scanned with OKEN Scanner

ca aceasta să fie invadată şi deci mucosectomia neindicată şi de fapt chiar imposibilă.

Bibliografie selectivă

1. Sipponen P. Gastric cancer: pathogenesis, risks, and prevention. J. Gastroenterology 2002; 37: 39-44.

2. Triantafillidis JK, Cheracakis P. Gastric cancer: recent developments in its etiology and pathogenesis. Annals of gastroenterology 2003, 16(1): 12-19.

3. Pajares J. Helicobacter pylori and gastric cancer. Hepato-gastroenterology 2001; 48: 1522.

4. Ebert M, Leodolter A, Malfertheiner P. Novel strategies in the prevention of gastric cancer. Hepato-gastroenterology 2001; 48: 1569-71.

5. Huang JQ, Hunt RH. Review article: Helicobacter pylori and gastric cancer: the clinician's point of view. Aliment Pharmacol Three 2000; 14 (suppl); 48-54.

6. Feldman RA. Review article: would eradication of Helicobacter pylori infection reduce the risk of gastric cancer? Aliment Pharmacol Three 2001; 15 (suppl): 2-5.

Scanned with OKEN Scanner

28 PANCREATITA ACUTA

Carol Stanciu, Anca Trifan

Pacienta Maria F., 46 de ani, profesoară la un liceu din Iaşi, este internată în cursul nopţii de 28 aprilie 2002 pentru dureri epigastrice violente şi vărsături alimentare, apărute după masa de seară "copioasă şi bogată în grăsimi" – luată cu plăcere după "îndelungatul post al Paştelui". Nu a consumat băuturi alcoolice ("am gustat doar un strop de vin"). Femeie de altfel sănătoasă, grăsuţă (76 kg la 1,66m) şi atrăgătoare se plângea colegelor de liceu că în ultimii ani are o "greutate" şi dureri vagi şi intermitente în hipocondrul drept care apăreau în special după mesele mai bogate în grăsimi, dar acestea o asigurau că este "sănătoasă tun". Simptomele cedau rapid la "regimul cu ceai" şi scobutil luat la îndemnul unei vecine de apartament. Crăciunul anterior nu i-a tihnit din cauza unei "crize" dureroase apărută iarăşi în relaţie cu o masă abundentă, dar care a cedat la repaus, regim alimentar "sever" şi piafen recomandat de medicul de la Salvare solicitat în noaptea primei zi de Crăciun. Această "criză dureroasă" a determinat-o să se prezinte în prima jumătate a lunii ianuarie 2002 la cabinetul particular a unui "cunoscut profesor" pentru consultaţie şi ecografie abdominală – investigaţie care a evidenţiat o veziculă biliară cu "pereţi îngroşaţi, sediment decliv şi o imagine hiperecogenă de 0,5 cm cu con de umbră posterior (calcul)"; profesorul i-a recomandat să se opereze dar pacienta a refuzat ("nici nu am vrut să aud de aşa ceva") şi în cele din urmă i-a prescris o reţetă cu medicamente "care dizolvă calculii" dar care din cauza preţului extrem de ridicat nu a putut să o urmeze.

Criza dureroasă actuală este însă cu mult mai severă decât precedentele, durerile sunt "insuportabile", "violente", "ca o lovitură de cuţit" şi scobutilul (2 tb avute în casă) nu a avut nici un efect; în plus au apărut şi vărsături alimentare care parcă "nu se mai opresc". După două ore de chin este chemată salvarea şi întrucât simptomatologia se agrava "sub ochii medicului" care îi administrase scobutil injectabil, este internată spre miezul nopţii cu diagnosticul de trimitere de „colică biliară".

La examenul obiectiv, o pacientă moderat obeză, anxioasă, schimbându-şi mereu poziţia în pat, transpirată, cu uşoară distensie abdominală şi sensibilitate difuză la palpare, fără rigiditate.

Diagnosticul clinic al medicului de gardă este de pancreatită acută (PA) biliară şi recomandă un set de investigaţii iniţiale care au exclus alte cauze de "abdomen acut": ecografia abdominală (pancreas normal, absenţa litiazei biliare), radiografia abdominală simplă (lipsa pneumoperitoneului) şi toracică (normală), amilazemia

Scanned with OKEN Scanner

(de patru ori > decât valorile normale), hemoleucograma (10.000 leucocite/mm^3), glicemia (1,20g‰).

Îndată după internare s-a instituit o perfuzie i.v. cu ser fiziologic + ser glucozat 5% şi pentru combaterea durerii s-au administrat iniţial anticolinergice (atropină 1mg) şi antispastice (scobutil) parenteral – ambele fără rezultat, în cele din urmă apelându-se la mialgin. În ziua următoare, durerile de intensitate ceva mai redusă necesitau încă pentru calmare administrarea de mialgin, vărsăturile au încetat, dar în schimb a apărut febra (38,5^{0}C) şi subicterul scleral. Amilazemia era în creştere (de şapte ori > decât valorile normale), leucocitoza se accentuase (14.000 leucocite/mm^3) ca şi hiperglicemia (1,80g%); au apărut modificări ale altor probe de laborator (creşterea valorilor transaminazelor serice, hiperbilirubinemie) şi – element important - la examenul ecografic abdominal repetat se suspicionează un calcul de 0,8 cm în coledocul distal şi mărirea ariei pancreatice cu ecogenitate redusă. La tratamentul iniţial se adaugă antibioticele (ampicilin) parenteral.

Chirurgul, solicitat pentru consult, confirmă diagnosticul de PA biliară şi este de acord cu tratamentul instituit, recomandă supraveghere în echipă şi eventuală efectuare a unei colangiopancreatografii retrograde endoscopice (CPRE) cu sfincterotomie în eventualitatea confirmării calculului coledocian. Pe parcursul după-amiezii şi nopţii următoare starea generală a bolnavei se agravează, febra este în creştere (39,5^{0}C), icterul devine franc şi se hotărăşte efectuarea CPRE/sfincterotomiei.

Examinarea endoscopică a decurs fără probleme: papila pare bombată, cu orificiul întredeschis prin care nu curge picătură de bilă (fig. 28.1, vezi planşa color IV); canularea este uşoară şi colangiografia evidenţiază un calcul de aproximativ 1 cm în porţiunea distală a coledocului (fig. 28.2, vezi planşa color IV).

Canalul pancreatic nu a fost injectat cu substanţă de contrast. Sfincterotomia endoscopică (fig. 28.3, vezi planşa color IV) şi extragerea calculului cu balonaş (fig. 28.4, vezi planşa color IV) a decurs fără incidente.

Evoluţia în următoarele 24-72 de ore a fost spectaculară, simptomatologia cedând în totalitate şi probele biologice (amilazemia, hemoleucograma, glicemia, bilirubina şi transaminazele serice) revenind la valori normale, bolnava fiind externată după 10 zile de spitalizare, cu sfaturi dietetice privind reducerea în greutate, antispastice la nevoie şi control periodic în ambulatorul clinicii.

Comentarii privind diagnosticul clinic iniţial şi conduita terapeutică

Ipoteza unei PA biliare a fost logică pentru medicul de gardă din clinică, aflat în faţa unei paciente obeze, cu durere epigastrică severă şi constantă şi vărsături alimentare, apărute după o masă copioasă (bogată în grăsimi) şi cu antecedente de colică biliară secundară unei posibile litiaze veziculare sugerată de un examen ecografic anterior. Diagnosticul a fost confirmat de evoluţia afecţiunii în următoarele 24 de ore şi prin investigaţii de laborator (creşterea semnificativă a amilazei serice, leucocitoză, hiperglicemie) care au exclus şi alte cauze de

Scanned with OKEN Scanner

„abdomen acut", în particular cel „chirurgical" (ulcer peptic perforat, ocluzie intestinală), în care intervenţia chirurgicală se impunea de urgenţă.

Elementul important pentru diagnostic şi adoptarea atitudinii terapeutice l-a furnizat ecografia abdominală care a evidenţiat un calcul la nivelul coledocului distal. Ipoteza litiazei coledociene este susţinută şi de unele elemente clinice (subicter, febră) şi biochimice (hiperbilirubinemie, creşterea valorilor transaminazelor serice).

Rezumând, diagnosticul de PA biliară a fost confirmat, dar evaluarea bolnavei impunea investigaţii suplimentare printre care un examen CT şi/sau rezonanţă magnetică (ambele aparate defecte în aceea perioadă). Rămânea de stabilit conduita terapeutică şi decizia efectuării CPRE/sfincterotomiei endoscopice solicitate de chirurg, o decizie nu uşor de luat având în vedere că ambele metode pot, ele însele, să determine o PA. Conduita adoptată a fost corectă, CPRE confirmând prezenţa calculului coledocian, îndepărtat apoi din calea biliară după sfincterotomia endoscopică. Indicaţia CPRE/sfincterotomiei în acest caz era clară, dar hotărârea efectuării acestor două tehnici complexe şi nu fără risc s-a bazat şi pe experienţa echipei de endoscopişti şi dotarea de excepţie pe care o are clinica.

Pancreatita acută

„Acute pancreatitis is the most terrible of all the calamities that occur with the abdominal viscera. The suddenness of its onset, the illimitable agony which accompanies it, and the mortality attendant upon it, all render it the most formidable of catastrophes"

Moynihan (1925)

Ce este pancreatita acută şi care sunt cauzele ei?

Pancreatita acută (PA) este o inflamaţie acută a pancreasului caracterizată *clinic* printr-un tablou dureros abdominal instalat brusc, acompaniat de manifestări digestive şi sistemice, *biologic* prin creşterea concentraţiei enzimelor pancreatice în sânge şi/sau urină, şi *morfologic* printr-un spectru larg de modificări care variază de la edemul interstiţial al parenchimului pancreatic (*PA interstiţială*) la necroza pancreatică şi peripancreatică (*PA necrotizantă*).

Tabel 28.1. Cauzele pancreatitei acute.

Cauze	% din PA
Alcoolul	40%
Litiaza biliară	40%
Alte cauze	10%

- infecţii virale, bacteriene, parazitare
- medicamente (antibiotice, sulfamide, diuretice etc)
- toxice (insecticide organofosforice, alcool metilic)

Scanned with OKEN Scanner

- traumatisme (traumatism abdominal, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă, sfincterotomia oddiană)
- intervenţii chirurgicale (PA postoperatorie)
- ereditare (PA ereditară)
- vasculare (vasculite, hipertensiune arterială malignă)
- metabolice (hipercalcemia, hipertrigliceridemia)
- diverse (fibroză chistică, pancreas divisium, obstrucţie ampulară prin ampulom, diverticul periampular, boala Crohn, corpi străini, ascarizi, ulcer peptic penetrant în pancreas, sindrom Rye etc).

PA idiopatică 10%

Cauzele PA sunt multiple, dar litiaza biliară (mai ales la femei) şi alcoolismul (mai ales la bărbaţi) sunt răspunzătoare, în proporţii aproximativ egale, de cel puţin 80% dintre cazuri. În restul cazurilor, cauzele PA sunt extrem de variate (tabel 28.1); se apreciază că la 10-15% dintre bolnavi, cauza PA nu poate fi precizată (*PA idiopatică*).

Mecanisme patogenice

După un secol de dezbateri privind mecanismele de producere a PA, s-a ajuns astăzi la consensul că activarea intra-accinară şi/sau interstiţială a tripsinogenului, eliberarea enzimelor potenţial agresive de tipul fosfolipazei şi elastazei, producerea de radicali liberi şi tulburările microcirculaţiei pancreatice reprezintă factorii cei mai importanţi în iniţierea unei PA.

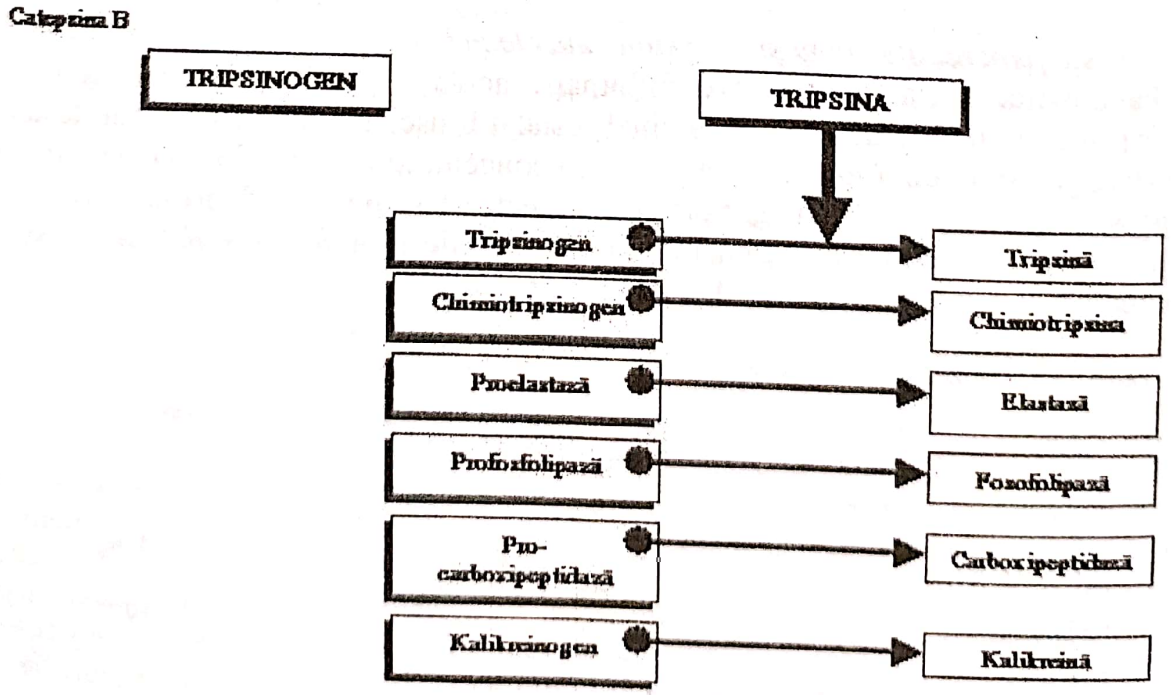


Fig. 28.5. Cascada enzimatică a autodigestiei pancreatice.

Scanned with OKEN Scanner

În mod normal, enzimele pancreatice se află în pancreas sub formă de precursori sau zimogeni; orice mecanism care va permite activarea acestora în sistemul canalar, în spaţiile intercelulare sau în celula acinară pancreatică (existenţa canalului comun bilio-pancreatic, refluxul conţinutului duodenal în canalul pancreatic principal, hipertensiunea ductală secundară obstrucţiei canalului pancreatic principal) va conduce la PA.

Elementul central în desfăşurarea evenimentelor fiziopatologice îl ocupă activarea tripsinei care va declanşa apoi cascada enzimatică a autodigestiei pancreatice, răspunsul sistemic inflamator şi insuficienţele multiple de organ şi sistem. În condiţii normale activarea tripsinogenului în tripsină are loc la nivelul intestinului subţire în prezenţa enterokinazei; în circumstanţe anormale, tripsinogenul poate fi activat şi de catepsina B (enzimă pancreatică acinară lizozomală) (fig. 28.5). Severitatea şi complicaţiile PA vor depinde însă de balanţa dintre mediatorii pro- şi anti-inflamatori, de gradul apoptoză/necroză şi de intensitatea stress-ului oxidativ.

Tablou clinic

Debutul PA este cel mai frecvent brusc, în plină sănătate aparentă, după consum de alcool sau o masă abundentă, bogată în grăsimi.

Durerea abdominală este simptomul major şi posedă toate superlativele intensităţii; este prezentă în toate cazurile de PA. Obişnuit, începe în epigastru, iradiază "în bară", în "semicentură", spre coloana lombară sau lombe, atinge maximum de intensitate în primele două ore de la debut, nu cedează la antialgice obişnuite, este constantă, fără fluctuaţii şi persistentă (durează ore sau zile), neinfluenţată de poziţiile antalgice. Uneori, durerea este atât de intensă încât bolnavul poate prezenta un episod sincopal, însoţit de dispnee, cianoză şi stare de şoc. Greaţa şi vărsăturile însoţesc aproape întotdeauna durerea. Vărsăturile, la început alimentare, apoi bilioase, nu ameliorează durerea.

Examenul obiectiv evidenţiază un bolnav anxios, al cărui facies oglindeşte durerea insuportabilă (exprimă spaimă, ochi ficşi); în stările de şoc, tegumentele sunt acoperite de sudori reci, pulsul este slab şi rapid, tensiunea arterială prăbuşită, extremităţile reci şi cianotice. Febra este frecventă, dar în primele ore bolnavul este obişnuit afebril. Frecvenţa icterului sau subicterului variază, fiind prezent în peste jumătate din cazurile de PA biliară. În cazurile severe, bolnavii prezintă confuzie, halucinaţii ("encefalopatia pancreatică"). Secundar hipocalcemiei apar semne de tetanie. La inspecţia abdomenului se constată distensia acestuia secundară meteorismului, iar în unele cazuri pete echimotice în jurul ombilicului (semnul Cullen) sau în flancuri, în special în stânga (semnul Grey-Turner), indicând hemoragia retroperitoneală. La palpare, abdomenul este sensibil difuz, mai accentuat în regiunea epigastrică, dar nu există rigiditate. Percuţia poate evidenţia zone de timpanism alternând cu altele de matitate ("tablă de şah") sau prezenţa ascitei.

Scanned with OKEN Scanner

În formele severe de PA sunt prezente manifestări plurisistemice: pleurezie, stare de şoc, insuficienţă renală acută, tulburări de coagulare etc.

Diagnostic

Durerea abdominală violentă însoţită de vărsături şi stare de şoc în formele severe, cu debut în plină sănătate aparentă, după o masă copioasă (mai ales la un obez sau o persoană cu litiază biliară) sau consum exagerat de alcool, la care se adaugă un tabloul şters al semnelor abdominale obiective (care contrastează cu starea generală influenţată) este foarte sugestivă pentru o PA, diagnostic ce va fi confirmat prin examene paraclinice biologice şi imagistice.

Amilazemia (valori normale: 25 – 180 U/l) creşte în primele ore de la debut, atinge un maximum în 24 ore şi revine la valori normale după 3 – 5 zile. Creşterea amilazei serice se întâlneşte într-o varietate de afecţiuni (ulcer peptic perforat, ocluzie intestinală, infarct mezenteric, administare de opiacee etc), dar valori de cel puţin 3-5 ori mai mari decât cele normale sunt foarte sugestive pentru PA. Amilazuria (valori normale: 1-17 U/oră) creşte după 10-12 ore de la debut, urmând, într-o oarecare măsură, concentraţia amilazemiei, dar revenirea la valorile normale se produce mai lent (după 7-10 zile).

Determinarea concentraţiei lipazei serice (sensibilitate 95% şi specificitatea 96%) cu semnificaţie diagnostică superioară amilazemiei, nu se practică obişnuit în laboratoarele spitalelor noastre.

Numeroase alte teste enzimatice au fost propuse (determinarea tripsinogenului, tripsinei, elastazei, fosfolipazei A_2 etc), dar valoarea lor practică nu a fost dovedită.

Alte determinări biologice (fără valoarea diagnostică a amilazemiei/amilazuriei) efectuate în PA evidenţiază leucocitoză, hiperglicemie tranzitorie, hipocalcemie, hiperbilirubinemie şi creşteri ale nivelului seric al enzimelor hepatice în cazul obstrucţiei biliare. Dintre explorările imagistice, două sunt la îndemână în spitalele noastre şi anume radiografia abdominală simplă (poate evidenţia calculi biliari şi pancreatici, ileusul localizat la ansa jejunală din vecinătatea pancreasului – "ansa sentinelă"- sau a colonului transvers – "semnul colonului amputat") şi ecografia abdominală (poate evidenţia mărirea pancreasului şi dilatarea ductului pancreatic, calculi în căile biliare extra-hepatice, existenţa pseudochistului), ultima cu valoare limitată din cauza ileusului.

Tomografia computerizată (TC), cu sau fără substanţă de contrast, are valoare diagnostică deosebită şi în plus este utilă pentru stabilirea prognosticului şi indicaţiilor operatorii; din păcate, se efectuează numai în centrele dotate. TC permite diagnosticul diferenţial la bolnavii cu semne atipice de ocluzie sau perforaţie intestinală, dar pentru acurateţe diagnostică maximă necesită folosirea unei substanţe de contrast iodate a cărei toxicitate, în special renală, nu trebuie subestimată.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic etiologic

Diagnosticul etiologic este esenţial în special în cazul PA biliare care beneficiază de un tratament specific. În favoarea unei cauze litiazice există argumente clinice (sexul feminin, vârsta peste 50 de ani) şi de laborator (creşterea transaminazelor serice, hiperbilirubinemie). Ecografia abdominală, metodă neinvazivă şi la îndemâna multor servicii spitaliceşti, trebuie efectuată înaintea altor metode paraclinice mai complexe (TC, ecoendoscopie, rezonanţă magnetică) dar sensibilitatea ei pentru diagnosticul de litiază coledociană este sub 50% (în schimb, sensibilitatea ecografiei pentru diagnosticul de litiază veziculară este de peste 90%). Prezenţa doar a unui "sediment" ("noroi") biliar la examenul ecografic este dificilă de interpretat. Important însă de reţinut este faptul că o veziculă biliară normală la ecografie nu exclude originea biliară a PA. TC evidenţiază litiază biliară veziculară şi/sau coledociană, dar are valoare predictivă negativă destul de redusă. Ecoendoscopia, efectuată numai în cazurile când explorările precedente nu au reuşit să stabilească diagnosticul, are o sensibilitate şi specificitate apropiate de 100% atât pentru diagnosticul litiazei veziculare cât şi al celei coledociene. Colangiografia prin rezonanţă magnetică este o metodă neinvazivă, dar insuficient evaluată în diagnosticul PA.

Diagnosticul de PA alcoolică se bazează pe anamneză, examen clinic şi biologic evocatoare de alcoolism.

Alte cauze de PA sunt evidenţiate în decursul anamnezei şi a examenului clinic (PA medicamentoasă, metabolică, infecţioasă, postoperatorie, traumatică, post-colangiopancreatografie endoscopică retrogradă etc).

În sfârşit, la aproximativ 10% (după alte statistici 15%) din cazurile de PA nu se poate preciza cauza în ciuda multiplelor şi dificilelor investigaţii (*PA idiopatică*).

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul de PA este prin excelenţă unul diferenţial, fiind absolut necesară excluderea altor cauze de "abdomen acut" în care (spre deosebire de PA) intervenţia chirurgicală se impune de urgenţă; în particular, următoarele trei eventualităţi trebuie imediat îndepărtate: 1) ulcerul gastric sau duodenal perforat (antecedente ulceroase, rigiditatea peretelui abdominal, pneumoperitoneu); 2) ocluzia intestinală (caracter intermitent al durerii, nivele hidroaerice multiple la examenul radiologic); 3) infarctul enteromezenteric (scaune sanguinolente, existenţa unei afecţiuni cardiovasculare).

Alte cauze de "abdomen acut" chirurgical sau medical (sarcină tubară ruptă, apendicită acută, colecistită acută, porfirie acută intermitentă, anevrism disecant de aortă) trebuie luate în discuţie şi excluse.

Elemente de estimare a severităţii şi prognosticului

Dintre numeroasele scoruri propuse (Ranson, Glasgow, Apache II etc) pentru evaluarea severităţii şi prognosticului PA, scorul Ranson (tabel 28.2) este cel mai utilizat; prezenţa a două dintre cele 11 criterii propuse indică o formă uşoară de

Scanned with OKEN Scanner

PA, probabilitatea necrozei pancreatice şi a complicaţiilor sistemice fiind minimă, iar rata letalităţii sub 1%; dacă, însă, sunt prezente şase sau mai multe criterii, PA are o formă severă, cu necroză pancreatică şi complicaţii sistemice, iar mortalitatea depăşeşte 50% din cazuri. Dezavantajele scorului Ranson constau în numărul mare de parametri care trebuie determinaţi şi în necesitatea observării prelungite a bolnavului (48 ore) pentru a calcula scorul.

Tabel 28.2. Criteriile Ranson de evaluare a severităţii pancreatitei acute.

	Pancreatita acută alcoolică	Pancreatita acută biliară
La internare		
Vârsta	>55 ani	> 70 ani
Nr. leucocite	>16.000/mm^3	>18.000/mm^3
Glicemia	>200 mg%	> 220 mg%
Lactat dehidrogenaza serică	>350 UI /l	> 400 UI /l
Transaminaza glutamic oxalacetică	>250 UI /l	>250 UI /l
În cursul primelor 48 de ore		
Scăderea hematocritului cu	> 10%	>10%
Creşterea azotului ureic sanguin cu	> 5 mg%	> 2 mg%
Calcemia	< 8 mg%	< 8 mg%
PaO2	< 60 mmHg	-
Deficitul de baze	> 4 mEq /l	> 5mEq/l
Sechestrarea de lichide cu deficit lichidian	> 6 litri	> 4 l

"Standardul de aur" pentru evaluarea severităţii PA este, însă, TC cu substanţă de contrast (tabel 28.3) care apreciază extensia reacţiei inflamatorii pancreatice, peripancreatice şi a colecţiilor lichidiene, precum şi prezenţa necrozei şi extensiei sale. Gradele A şi B, adesea C, au un prognostic excelent, iar gradele D şi E indică o evoluţie severă, cu complicaţii grave şi mortalitate ridicată. Prin acordarea unui punctaj pentru fiecare grad se poate stabili un "index de severitate computer - tomografic" care se corelează cu morbiditatea şi mortalitatea prin PA.

Tabel 28.3. Evaluarea severităţii pancreatitei acute prin tomografie computerizată.

Inflamaţie pancreatică şi peripancreatică	Necroză pancreatică
Grad A Pancreas normal 0 puncte	Absenţa necrozei 0 puncte
Grad B Hipertrofie pancreatică focală sau difuză, mici colecţii lichidiene intrapancreatice 1 punct	Necroză < 30% 2 puncte
Grad C Oricare din modificările de la gradul B la care se adaugă modificări inflamatorii peripancreatice 2 puncte	Necroză 30-50% 4 puncte
Grad D Oricare din modificările de la gradul C plus o	Necroză > 50%

Scanned with OKEN Scanner

singură colecţie lichidiană extrapancreatică 3 puncte	6 puncte
Gradul E Oricare din modificările de la gradul D plus colecţii lichidiene extrapancreatice multiple şi extinse, abces pancreatic. 4 puncte	

TOTAL (maxim 10 puncte)	
Index de severitate	Mortalitate %
< 3	3
4-6	6
7-10	17

Există markeri biologici de estimare a severităţii şi prognosticului unei PA? Studii recente sugerează că dozarea proteinei C-reactive permite evaluarea prognosticului cu precizie, o valoare superioară a 150 mg/l fiind markerul cel mai bun pentru a separa o PA severă de una uşoară sau moderată. Alţi markeri (IL-6, fosfolipaza A_2, TNF etc) pot fi evaluaţi doar în centre de excelenţă, sensibilitatea şi mai ales specificitatea lor în estimarea prognosticului PA nefiind stabilită.

Complicaţii

Complicaţiile PA sunt numeroase (tabelul 28.4).

Tabel 28.4. Complicaţiile pancreatitei acute.

Complicaţiile pancreatice

- Abces pancreatic;
- Necroză infectată;
- Pseudochiste acute;
- Colecţii lichidiene acute;
- Flegmonul pancreatic;
- Fistule (interne sau externe).

Complicaţiile extrapancreatice

- *Pleuropulmonare*: pleurezie, sindrom de detresă respiratorie a adultului, atelectazie;
- *Cardiovasculare*: şoc, pericardită, tromboze arteriale, insuficienţă cardiacă;
- *Renale*: insuficienţă renală acută;
- *Digestive*: hemoragii digestive, ulceraţii, stenoze colice, icter (compresiune prin pseudochist), hepatită interstiţială;
- *Hematologice*: coagulare intravasculară diseminată;
- *Splenice*: ruptura splinei, infarct splenic, tromboză de venă portă;
- *Neuro-psihice*: encefalopatie pancreatică;
- *Steatonecroze sistemice*:subcutan, măduva osoasă;
- *Metabolice şi alte complicaţii*: hiperglicemie, acidoză, hipocalcemie, hipomagneziemie, retinopatie, ascită pancreatică.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament

Nu există tratament specific pentru întreruperea procesului de autodigestie a glandei. Internarea este obligatorie, locul internării fiind dependent de severitatea bolii: PA uşoară se internează în secţia medicală, PA severă în secţia de terapie intensivă.

Tratamentul medical este complex şi trebuie aplicat cât mai precoce, obiectivul major fiind înlăturarea factorilor etiologici şi întreruperea lanţului patogenetic; el cuprinde următoarele măsuri:

1. *Repausul la pat* până la ameliorarea fenomenelor clinice şi biologice.
2. *Suprimarea durerii* prin administrarea de meperidină (mialgin) 100 mg i.m. la 3 – 6 ore. Morfina este contraindicată deoarece provoacă spasm al sfincterului Oddi. Anticolinergicele au efect nul.
3. *Reducerea secreţiei pancreatice* (punerea pancreasului "în repaus"), deşi lipsită de suport fiziopatologic (în PA secreţia pancreatică exocrină este inhibată) este, încă, larg folosită şi se realizează prin următoarele mijloace: a) oprirea alimentaţiei orale pentru primele 5-7 zile de la debutul afecţiunii; b) sondă nazo-gastrică cu aspiraţia continuă a conţinutului gastric; c) administrarea de anticolinergice (atropină 1 mg la 8 ore), antiacide, antagonişti ai receptorilor H_2, glucagon, calcitonină, fluorouracil, somatostatină (sau omologul ei sintetic octreotid), antagonişti ai receptorilor de colecistochinină (proglumid, lorglumid); această medicaţie are eficacitate redusă sau chiar nulă în tratamentul PA, la fel ca şi inhibitorii proteazici (Trasylol, Gabexate mesylate).
4. *Prevenirea şi combaterea şocului* prin administrarea i.v. de soluţii cristaloide în cantităţi care variază între 2-8 l/24 ore. În cazul hemoragiei retroperitoneale se va administra sânge sau masă eritrocitară. Hipoxia se corectează prin administrare de oxigen pe sondă nazală sau mască, dar uneori necesită ventilaţie mecanică cu presiune pozitivă la sfârşitul expiraţiei. Şocul cardiogen, aritmiile, insuficienţa cardiacă şi insuficienţa renală se tratează prin mijloace adecvate.
5. *Corectarea tulburărilor metabolice.* Hipocalcemia se corectează prin administare de albumină; numai în caz de tetanie se recomandă calciu i.v. Hipomagnezemia se corectează prin administrare de sulfat de magneziu 50%, 2-4 ml în 500 – 1000 ml perfuzabil. Hiperglicemia, cu valori sub 250 mg% nu necesită administrare de insulină; la valori mai mari, insulina se administrează cu precauţie, sub control repetat al glicemiei.
6. *Suportul nutriţional.* PA uşoară beneficiază de soluţii glucozate parenteral pentru primele 4-7 zile, alimentaţia orală reluându-se după normalizarea amilazemiei şi dispariţia durerii. PA severă necesită alimentaţie parenterală totală.
7. *Combaterea şi prevenirea infecţiei.* Antibioticele sunt utile în caz de infecţie demonstrată, selecţia făcându-se pe baza antibiogramei şi pe capacitatea lor de penetraţie în ţesutul pancreatic şi în ţesuturile afectate de necroză; ciprofloxacin şi imipenemul sunt cele mai utilizate. Studii recente demonstrează că tratamentul

Scanned with OKEN Scanner

profilactic cu imipenem este util în reducerea incidenţei infecţiei la bolnavii cu PA severă.

Lavajul peritoneal prin cateter percutan de dializă în scopul "spălării" enzimelor şi toxinelor din cavitatea peritoneală nu s-a dovedit a avea un efect benefic asupra evoluţiei PA.

8. *Tratamentul antiinflamator.* Lexipafantul (un antagonist al factorului de activare plachetară), anticitokinele şi somatostatina au fost încercate sau sunt în curs de evaluare.

9. *Sfincterotomia endoscopică*, cu extragerea calculului coledocian, efectuată în primele 24-72 de ore de la internare, este indicată de unii autori în PA biliară cu icter angiocolitic. Atenţie, însă, că atât colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (care precede sfincterotomia), cât şi sfincterotomia, pot, ele însele să determine o PA; de aceea, este imperios recomandabil ca atât colangiopancreatografia endoscopică retrogradă cât şi sfincterotomia să se efectueze numai de endoscopişti cu experienţă în centre bine dotate.

Tratamentul chirurgical. În cazurile de PA necrotizantă infectată, tratamentul chirurgical (necrozectomia) este regula. Bolnavii cu necroză pancreatică sterilă beneficiază de tratament medical intensiv, intervenţia chirurgicală fiind rezervată numai pentru cazurile care nu răspund terapiei medicale. Intervenţia chirurgicală este deasemenea indicată când, după trei zile de tratament medical susţinut, condiţia clinică a bolnavului se deteriorează. Tratamentul chirurgical al pseudochistelor şi abceselor pancreatice se recomandă a fi efectuat la 3-6 săptămâni de la debutul PA.

Bibliografie selectivă

1. Conférence de consensus. Pancréatite aiguë. Conclusions et recommandations du jury – Textes long et court. Gastroenterol Clin Biol 2001: 177-192.
2. De Beaux A, Carter D, Palmer K. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and acute pancreatitis. Gut 1996; 38: 799-800.
3. Folsch U, Nitsche R, Ludtke R, et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute billiary pancreatities. N Engl J Med 1997; 336: 237-242.
4. Frossard JL, Hadengue A. Pancréatite aiguë: nouvelle données physiopathologiques. Gastroenterol Clin Biol 2001; 25: 164-176.
5. Gallstone Pancreatites. The role of preoperative endoscopic retrograde Cholangiopancreatography. Arch Surg, 1994; 129: 909-913.
6. Glazer G, Mann DV. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. Gut 1998; 42(2): 1-13.
7. Isenmann R, Beger HG. Natural; history of acute pancreatitis and the role of infection. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 1999; 13: 291-303.
8. Lankisch PG, Buchler M, Mossner J, Muller-Lissner S. Primer of Pancreatitis-Verlag Berlin, Heidelberg 1997.
9. Millat B, Borie F, Guillon F. Les essais thérapeutiques randomisés dans le traitement de la pancréatite aiguë: 1986-1996. Gastroenterol Clin Biol 1998; 22: 29-39.
10. Mitchell D. MR imaging of the pancreas. Magn Reson Imaging Clin North Am 1995; 3: 51-71.
11. Ruszniewski P. Pancreatite aigue: le temps du consensus. Gastroenterol Clin Biol 2001; 25 : 155/163.

Scanned with OKEN Scanner

12. Saluja AK. Pathophysiology of Pancreatitis. Gastroenterology Today 2000; 4: 187-189.
13. Sunamura M, Lozonschi L, Takeda K, Kobari M, Matsuno S. Criteria for Diagnosis of Acute Pancreatitis in Japan and Clinical Implications. Pancreas 1998; 16(3): 243-249.
14. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, and Kobari M. Surgical Aspects and Management of Acute Necrotizing Pancreatitis: Recent Results of a Cooperative National Survey in Japan. Pancreas 1998; 16(3): 316-328.
15. Uhl W, Warshaw A, Imrie C et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatities. Pancreatology 2002; 2: 565-573.
16. Watanabe S. Acute Pancreatitis. Overview of Medical Aspects. Pancreas 1998; 16(3): 316-328.

Scanned with OKEN Scanner

29 MANIFESTARI OSOASE ÎN SARCOIDOZA

Codrina Ancuţa, Adriana Ciornohuz, Rodica Chiriac

Pacienta MI, 28 ani, din judeţul Neamţ se internează pentru dureri cu caracter mixt predominant inflamator, tumefacţii şi deformări localizate la nivelul degetelor 2, 3, 4 mâna dreaptă şi 2, 4, 5 mâna stângă cu debut în urmă cu aproximativ 6 luni, cu accentuare progresivă, asociate cu importantă redoare articulară şi deficit funcţional precum şi dispnee de efort.

Nu prezintă antecedente heredo-colaterale sau personale patologice.

Examenul clinic general pe aparate şi sisteme relevă o pacienta afebrilă, cu TA 120/80 mmHg şi frecvenţa centrală 72/min, cu dispnee de efort, raluri crepitante diseminate pe ambele arii pulmonare, predominant bazal şi murmur vezicular înăsprit.

Examenul aparatului locomotor evidenţiază tumefacţii şi deformări localizate la nivelul falangei mijlocii, distale şi articulaţiei interfalangiene proximale. Nu se remarcă modificări ungheale. Ariile osoase şi articulare implicate sunt calde, dureroase spontan şi la palpare cu limitare dureroasă a mobilităţii, prehensiunii de forţă şi finețe.

Celalalte articulaţii ale membrului superior, inferior şi coloana vertebrală nu sunt dureroase spontan şi la palpare şi prezinta mobilitate în limite normale.

Ne aflam în fata unei paciente tinere cu un sindrom inflamator poliarticular, localizat la nivelul articulaţiilor interfalangiene proximale dar şi la nivelul falangelor proximala si distala, bilateral si simetric, care se asociaza cu o suferinţa pulmonară manifestată subiectiv prin dispnee de efort şi obiectivată de existenţa unui murmur vezicular înăsprit şi raluri crepitante diseminate pe ambele arii pulmonare care ridică următoarele ipoteze de diagnostic:

- Poliartrita reumatoidă;
- Conectivita (LES);
- Spondilartrita seronegativă cu debut periferic;
- Sarcoidoză.

Explorare paraclinică

Sindromul inflamator este moderat exprimat fiind caracterizat de VSH accelerat 56mm/h, cu scădere în evolutie la 40mm/h; CRP crescută la 5,4 mg/dl; hemoglobina este uşor scăzută 11,6 g%; alţi parametri ai bilanţului hematologic, bilanţul hepatic şi renal sunt în limite normale. Sindromul imunologic este caracterizat de negativitatea testelor pentru factorul reumatoid (Latex, Waaler-

Scanned with OKEN Scanner

Rose), valori normale ale complementului seric şi fractiunii C_3, valori normale ale anticorpilor antinucleari şi antiADN dublu catenar. IDR la tuberculină este negativă la 48 ore. Bilanţul calcic sangvin şi urinar este în limite normale.

Radiografia antero-posterioră de mâini evidenţiaza prezenţa de leziuni chistice cu aspect bulos unice sau multiple (falanga 1 degete 5 stâng, 2, 3 şi 4 drept, falanga distală deget 2 drept) alături de leziuni litice, distructive situate la nivelul falangei mijlocii deget 2 bilateral, cu întreruperea corticalei; nu se remarcă producţii osoase, reactie periostală sau formare de sechestru. Spaţiul articular nu este afectat. Aspectul radiologic este interpretat ca fiind sugestiv pentru afectarea osoasă în cadrul sarcoidozei (fig 29.1).

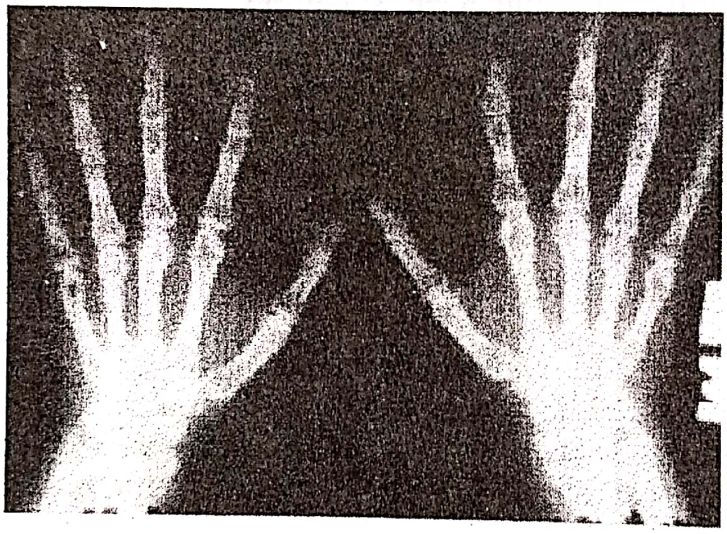


Fig 29.1. Radiografie mâini.

Radioscopia şi radiografia pulmonară releva infiltrate pulmonare difuze, fără adenopatie hilară sau mediastinală, şi fibroză pulmonară difuză, aspecte interpretate ca fiind caracteristice sarcoidozei stadiul III (fig 29.2).

Examenul fibro-bronhoscopic efectuat consecutiv explorării radiologice pulmonare evidenţiază lărgirea pintenului interbronşic bilateral cu congestie şi edem minor; circulaţie capilară proeminentă cu aspect patognomonic pentru sarcoidoză.

Biopsia etajată de mucoasa bronşică evidenţiază la examenul anatomo-patologic granuloame inflamatorii sugestive pentru sarcoidoză.

Diagnostic:

- *SARCOIDOZĂ CU MANIFESTĂRI OSOASE STADIUL III (DACTILITĂ JUNGLIN ŞI PETHERS).*

Scanned with OKEN Scanner

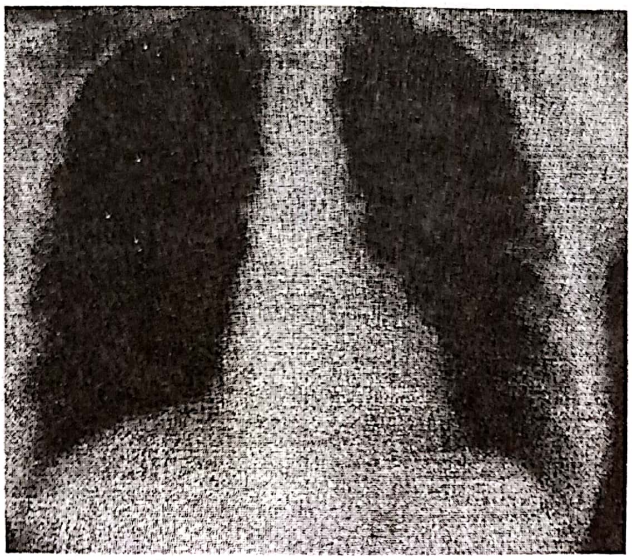


Fig. 29.2. Radiografie pulmonară.

Discuţii

Leziunile litice şi distructive localizate la nivelul falangelor mâinilor pot avea etiologii multiple. Manifestările clinice coroborate cu modificarile radiologice permit stabilirea diagnosticului, însa examenul biopsic al leziunii este uneori necesar pentru a-l certifica. Diagnosticul diferential radiologic al leziunilor distructive şi litice osoase ce implică falangele include o serie de afecţiuni dintre care cele mai frecvente sunt cele de ordin tumoral sau infecţios (tabel 29.1)[1].

Tabel 29.1. Diagnosticul diferenţial al leziunilor litice şi distructive falangiene

- Granulomatoase

Sarcoidoză
Granulom de corp străin

- Tumori

Benigne
Encondrom
Osteom osteoid
Hemangioepiteliom
Tumora cu celule gigante
Tumori osoase anevrismale
Maligne
Primitive - osteosarcom
Metastatice - neo bronho-pulmonar

- Osteomielită
- Piogenică
- Tuberculoasă

Mycobacterium tuberculosis
Micoacterii atipice
Mycobacterium leprae

- Fungică
- Alte cauze

Scanned with OKEN Scanner

Guta
Pancreatita necrotică
Hiperparatiroidism.

Leziunile litice osoase falangiene pot fi cauzate de dezvoltarea tumorilor benigne sau maligne, primitive sau metastatice, la acest nivel. Encondromul, tumoră benignă a cartilajului hialin, este cea mai frecventă leziune tumorală benigna localizată la nivelul mâinii şi se caracterizează prin tumefacţii multiple, nedureroase ce au corespondent radiologic leziuni litice ce deformează osul, dar nu interesează corticala[1]. Tumorile glomice sunt localizate la nivelul falangei distale şi periungheal, se insotesc de durere severă si radiologic de prezinţa eroziunilor osoase şi scleroză[1]. Osteomul osteoid este rar întalnit la nivelul mâinii, manifestandu-se clinic prin durere şi tumefacţie, iar radiologic prin leziuni litice şi distructive osoase ce se însoţesc de reacţie periostală şi scleroză osoasă[1]. Tumora cu celule gigante este localizată la nivel epifizar, se caracterizează prin dureri şi tumefacţii întinse ce determină apariţia de leziuni osoase expansive, fără a asocia reacţie periostică sau scleroză. Angiomatoza chistică şi hemangioendotelioamele pot de asemenea genera leziuni litice falangiene[1]. Metastazele tumorale localizate la nivelul falangelor mâinii, unice sau multiple, sunt rare, mai ales în carcinomul bronho-pulmonar[1].

Infecţiile sunt frecvent asociate cu leziuni litice şi distructive ce afectează falangele. Osteomielita secundară infecţiei bacteriene se manifestă prin durere şi tumefacţie, iar radiologic prin reacţie periostală insoţită de distrucţii osoase[1]. Tuberculoza osoasă ce afectează falangele se traduce clinic prin durere şi tumefacţie, iar radiologic prin subţierea corticalei şi leziuni osoase litice şi distructive, frecvent fără scleroză sau reacţie periostală[1]. Micobacteriile atipice pot determina leziuni similare, de liza şi distrucţie osoasă, iar lepra se însoteste de clinic de durere şi tumefacţie şi radiologic de leziuni distructive la extremitatea falangelor[1]. Infecţiile fungice - coccidiomicoza, blastomicoza, sporotrichoza, micetoma - reprezintă cauze rare de leziuni litice şi distructive ce pot afecta falangele[1].

Guta se poate insoţi de depunere de cristale de acid uric la nivel osos determinând la nivelul falangelor geode multiple, cu margini usor sclerotice, calcificate, ce dau aspectul suflat osului.

Hiperparatiroidismul, primar sau secundar, se poate însoţi de leziuni osoase la ce afecteaza falangele, caracterizate radiologic prin prin rezorbţie periostică, eroziuni osoase, leziuni chistice, osteoporoză şi scleroză osoasă[1].

Pancreatita necrotică este o cauza rară de leziuni litice falangiene[1].

Corpii straini prin granulomul indus pot determina leziuni osoase litice.

Manifestările osoase apar la 3-9% dintre pacienţii cu sarcoidoză, cu preponderenţă la sexul feminin. De obicei ele sunt apanajul sarcoidozei cronice, cu afectare organică multiplă şi doar în cazuri izolate reprezintă manifestarea iniţială a bolii[1].

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile, frecvent asimptomatice, sunt situate la nivelul mâinilor şi picioarelor implicând în special falangele mijlocie şi distală; ocazional a fost descrisă şi afectarea oaselor lungi, pubisului, vertebrelor şi oaselor craniului[2].

Aspectul caracteristic al leziunilor osoase sarcoidotice localizate la nivelul mâinilor constituie *dactilita sarcoidotică Perthes şi Jungling (osteita cistoidă)* ce traduce localizarea granulomului sarcoid la nivel osos. Dactilita sarcoidotică simptomatică se manifestă prin dureri cu caracter mixt, predominant inflamator; tumefacţie sau deformare juxtaarticulară sau diafizară; limitarea mobilităţii articulare. Leziunile cutanate par a fi mai frecvente la pacienţi cu sarcoidoză osoasă (tegumente infiltrate, eritematoase şi noduli subcutanaţi, unghii distrofice), deşi eritemul nodos este rar raportat la astfel de pacienţi[1,4].

Afectarea pulmonara este de asemenea frecventă la pacienţi cu sarcoidoză osoasă.

Explorarea radiologică evidenţiază leziuni caracteristice sarcoidozei osoase ce includ: leziuni litice chistice mici, multiple, bine definite interesând corticala şi medulara la nivelul metafizelor falangelor afectate, leziuni ce corespund foraminei nutritive; aspect grilajat difuz, reticular, cu pierderea diferenţierii corticală - medulară la nivel metafizar; aspect bulos cu leziuni distructive şi eventual fracturi patologice; şi acro-osteoliza ce afecteaza falangele distale[4]. Scintigrafia cu techneţiu 99-m pirofosfat este un indicator mai fidel al leziunilor osoase comparativ cu radiografia de rutină.

Cel mai frecvent aspect radiologic este cel reticular, localizat tipic la nivelul falangelor mijlocii şi proximale, fiind rezultatul subţierii corticalei şi distrucţiei trabeculelor osoase fine.

Leziunile chistice osoase sunt determinate de dezvoltarea granulomului sarcoid la nivel osos sau rezorbţia osoasă citokin-mediată, sunt unice sau multiple, rotunde sau neregulate, ocazional, putându-se uni si îmbraca aspectul unei leziuni unice litice mari[1].

Proliferarea periostica şi producţiile osoase sunt rare in sarcoidoza osoasă, absenţa acestora constituind elemente de diferenţiere faţă de alte leziuni litice osoase[1].

Din punct de vedere biopsic s-au identificat trei tipuri de leziuni şi anume: cavităţi de rezorbţie înconjurate de os normal şi-sau scleroză osoasă, ce apar prin erodarea osului adiacent granulomului dezvoltat în medulară; granuloame sarcoidotice ce afectează periostul şi ţesuturile moi; zone de rezorbţie osoasă crescută în vecinatatea nodulilor sarcoidotici medulari[3,4].

Leziunile de tip osteolitic cu lizereu de scleroză periferic sunt apanajul afectarii oaselor lungi ale antebratului si gambei şi predispun la fracturi patologice.

Sarcoidoza oaselor craniului este rara, fara simptomatologie clinica sau tradusa prin cefalee si/sau tumefacţii de tip nodular, se caracterizează radiologic prin existenţa de lacune unice sau multiple[4].

Afectarea vertebrală în sarcoidoză este de asemenea rar întâlnită, se însoţeşte de un sindrom algo-funcţional vertebral şi eventual semne de compresiune

Scanned with OKEN Scanner

radiculară sau medulară. Modificările radiologice sunt reprezentate de geode voluminoase, cu lizereu de scleroză sau distrucţia şi tasarea corpului vertebral; rareori se întâlneşte aspectul condensant, pseudopagentic sau imaginile de spondilodiscită[4].

Atingerea oaselor nasului este rara asociindu-se cu afectare cutanată de tipul lupus pernio şi afectarea mucoasei nazale[3, 4].

În cazul de faţă, prezenţa de leziuni osoase multiple nu este sugestivă pentru un proces tumoral benign, iar lipsa semnelor clinice ale unei tumori primitive îndepărtează cauza leziunilor metastatice la nivelul mâinilor. De asemenea, absenţa manifestărilor clinice caracteristice osteomielitei, precum şi a reacţiei periostice radiologic reduce probabilitatea etiologiei infecţioase. Explorarea biologică nu relevă modificări caracteristice celorlalte cauze rare de leziune litică şi distructivă falangiană cum ar fi hiperparatiroidismul, guta sau chiar pancreatita necrotică.

Examenul clinic coroborat cu explorarea paraclinică stabilesc diagnosticul de sarcoidoza stadiul III cu manifestări osoase pe baza urmatoarelor elemente:

- modificări pulmonare (subiectiv - dispnee de efort; obiectiv - imagine radiologică caracteristică pentru stadiul III de sarcoidoză; prezenţa de modificări caracteristice la examenul fibrobronhoscopic şi demonstrarea granulomului epitelioid necazeificat la examenul biopsic transbronşic).
- modificări ale aparatului locomotor (artralgii, dactilită sarcoidotică).
- IDR negativă la PPD.

Sarcoidoza osoasă asimptomatică în general nu necesită terapie; indicaţiile terapiei nu sunt bine definite, dar prezenţa simptomatologiei (durere, tumefacţie, redoare) asociate leziunii tipice radiologice şi modificărilor pulmonare (clinic - dispnee de efort; raluri crepitante arii pulmonare, murmur vezicular înăsprit; radiologic - sarcoidoza stadiul III) impun administrarea corticoterapiei în doza zilnică mare de până la 40 mg per os. Doza se ajustează funcţie de răspunsul clinic şi biologic. Pacienta a beneficiat de corticoterapie 40 mg/zi per os cu reducerea semnificativă a simptomatologiei în sensul diminuarii durerii şi tumefacţiei în primele 6 saptămâni.

Bibliografie selectivă

1. Smith K, Fort JG. Phalangeal osseous sarcoidosis. Radiologic Vignette, Arthritis Rheum, 1998; 41: 176-9.
2. Malaviya AN. Rheumatic manifestations of systemic diseases - Sarcoidosis. În Howe HS, Feng PH (eds.) Textbook of clinical rheumatology. Singapore 1997: 354-81.
3. Schumacher HR. Sarcoidosis. În Koopman WJ. Arthritis and allied conditions - a textbook of rheumatology. 13th II: 2001:1689-97.
4. Ghenoiu O. Sarcoidoza. În Păun R (sub red.) Tratat de medicină internă - Reumatologie. Bucureşti, 1999, vol II: 1214-18.

Scanned with OKEN Scanner

30 MIELOM MULTIPLU

Codrina Ancuţa, Adriana Ciornohuz, Rodica Chiriac

Pacienta A.V. 64 ani, Iaşi se internează în clinica reumatologie pentru:

- dureri cu caracter permanent predominant mecanic la nivelul coloanei dorso-lombare;
- redoarea segmentului dorso-lombar.

Antecedente heredo-colaterale – nesemnificative
Antecedente personale fiziologice – reţinem menopauza la 43 ani.
Antecedente personale patologice – nesemnificative

Istoricul bolii

Pacientă la prima internare în clinică prezintă un sindrom algo-funcţional predominant mecanic cu localizare la nivelul coloanei dorso-lombare (durere spontan şi la palpare; tulburări de statică şi dinamică vertebrală) cu debut în urmă cu o lună, brusc şi accentuare progresivă, parţial ameliorat în ambulator sub terapie medicamentoasă simptomatică corect condusă (AINS injectabil; antalgic; decontracturant). Se internează în vederea stabilirii diagnosticului şi a conduitei terapeutice.

Din examenul general pe aparate şi sisteme retinem o pacientă afebrilă, normoponderală, normotensivă (135/85 mmHg), cu pierdere în înălţime de circa 3 cm.

Examenul aparatului locomotor evidenţiază următoarele:

Subiectiv: rahialgii dorso-lombare cu caracter permanent predominant mecanic şi redoarea segmentului afectat

Obiectiv: coloană vertebrală cu redresarea segmentului lombar şi cifoză dorsală cu rază medie de curbură; contractură musculară paravertebrală dorso-lombară bilaterală; sensibilitate la palparea şi percuţia apofizelor spinoase şi a articulaţiilor interapofizare posterioare dorso-lombare, mai accentuat la nivel D_{11}, D_{12} şi L_2; limitarea mobilităţii vertebrale în special la nivelul segmentului lombar înalt (testul Schober = 1.5 cm; extensia absentă; lateralitatea limitată pe gradele de lux şi dureroasă, bilateral). Nu există manifestări radiculare (durere absentă, teste de elongaţie nerv negative, fără tulburări de sensibilitate, reflexe sau forţă musculară).

La aceasta etapă ne aflam în faţa unei paciente vârstnice, cu o menopauză precoce spontan instalată care prezintă un sindrom algo-funcţional trenant permanent, predominant mecanic (durere, tulburare de statică şi dinamică

Scanned with OKEN Scanner

vertebrală), cu debut brusc şi accentuare progresivă, neameliorat sub terapie simptomatică, care poate fi cel mai probabil de etiologie:

- Discală;
- Artrozică (discală, AIP);
- Tasare vertebrală osteoporotică;
- Tumorală (primitivă sau metastatică).

Pentru stabilirea diagnosticului pozitiv au fost realizate o serie de investigaţii de prima intenţie după cum urmează:

Biologie: VSH accelerat (110 mm/oră); anemie (hemoglobina serică = 8.9 mg%); creşterea proteinelor totale (9.8 mg%) cu predominanţa fracţiunii gama (25%); hiperuricemie (9.5 mg%); uree = 0.67 mg%; creatinină = 1.45 mg%; calcemie = 2.8mmoli/l; imunelectroforeza evidenţiază cresterea nivelului IgG (2567 UI/l); proteinurie = 1.75g/l cu prezenţa proteinei Bence Jones; electroforeza proteinelor urinare evidenţiază lanţuri uşoare kapa .

Explorarea radiologică evidenţiază tasari etajate ale corpilor vertebrali D_{11}, D_{12} şi L_2.

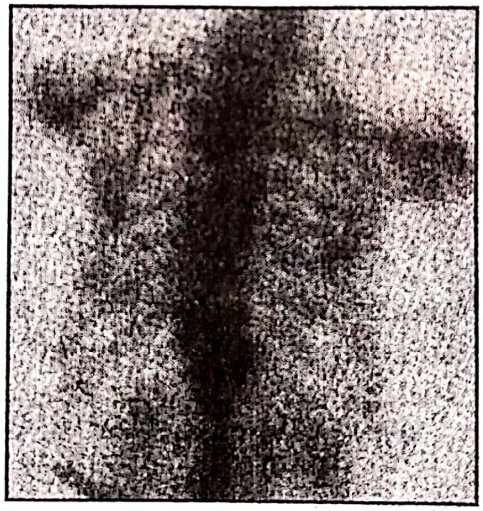


Fig. 30.1. Scintigrafia osoasă - situsuri multiple de fixare vertebrale şi costale.

Scintigrafia osoasă efectuată evidenţiază situsuri multiple de fixare vertebrale şi costale (fig. 30.1).

Se impune realizarea RMN (fig. 30.2) pentru cuantificarea leziunii medulare, care demonstrează recul al peretelui posterior al D_{12}, cu împingerea şi amprentare posterioară a măduvei la nivel D_{12} şi tasări vertebrale etajate D_{11}, D_{12} şi L_2.

Examenul clinic coroborat cu explorarea paraclinica orienteaza spre diagnosticul de mielom multiplu; s-a realizat pentru confirmare puncţie sternală şi medulogramă care arată infiltraţie plasmocitară (22.5%), şi radiografie craniu ce evidenţiază zone litice, bine circumscrise, fără scleroză de delimitare realizând aspectul clasic de craniu ciuruit de gloanţe.

Scanned with OKEN Scanner

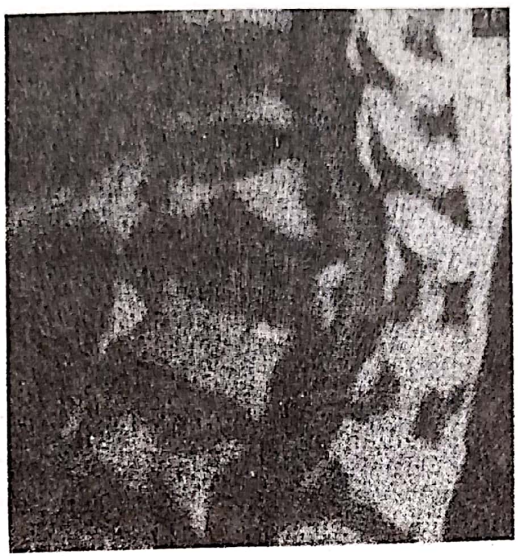


Fig. 30.2. RMN - demonstrează recul al peretelui posterior al D_{12}, cu împingerea şi amprentare posterioară a măduvei la nivel D_{12} şi tasări vertebrale etajate D_{10}, D_{12} şi L_2.

Diagnosticul pozitiv este cel de mielom multiplu stadiul II (1 criteriu major = imunoglobulină monoclonală serică sau urinară cu valori semnificativ mai mari decât cele acceptate ca normale, respectiv paraproteina Bence Jones > 1 g/zi; 2 criterii minore – plasmocitoză medulară = 10-30%; liză osoasă determinată de tumora mielomatoasă, evidenţiabilă radiologic, CT sau RMN).

Hipercalcemia, hiperuricemia şi perturbarea discretă a bilanţului renal sunt interpretate în cadrul bolii.

Se instituie tratament *patogenic* chimioterapic; tratament *remineralizant* osos cu pamidronat injectabil (Aredia) lunar şi simptomatic (AINS şi antalgic); intervenţie de *decompresiune medulară* (laminectomie), cu evoluţie favorabilă a simptomatologiei.

Prognosticul este infaust, boala fiind diagnosticată relativ tardiv, în stadiul II, pacientul prezentând deja leziune osoasă vertebrală litică cu tasare şi compresiune medulară, leziune craniană radiologic şi costală decelată pe scintigrafie.

Particularitatea cazului este legată în primul rând de faptul că în acest caz MM afectează sexul feminin (este bine cunoscută afectarea predilectă a sexului masculin); MM a fost diagnosticat într-un stadiu intermediar, cu leziune osoasă litică extinsă, simptomatologia vertebrală devenind manifestă de aproximativ o lună; este afectat atât segmentul vertebral dorsal cât şi cel lombar; afectarea D_{11} se însoţeşte de fruste manifestări neurologice legate de compresiunea medulară care este cel mai bine cuantificată de examenul RMN; răspunsul la terapia complexă medicamentoasă (chimioperapie, bifosfonaţi) şi chirurgicală a fost prompt.

Discuţii

Mielomul multiplu (MM) este o proliferare malignă de plasmocite ce are drept consecinţă apariţia unei imunoglobuline monoclonale (componenta M) cu

Scanned with OKEN Scanner

implicaţii atât directe (celulele mielomatoase) cât şi prin intermediul citokinelor sintetizate şi secretate de celulele tumorale asupra sistemului osos şi a altor organe şi sisteme (renal, neurologic, pulmonar, hematopoetic)[1,5].

MM se caracterizează prin tumori osoase multiple, circumscrise, litice, cu tendinţă invadantă, localizate cu predilecţie la nivelul oaselor cu activitate hematopoetică importantă[5].

O serie de mecanisme sunt responsabile de liza osoasă: proliferarea celulelor tumorale; citokinele pro-inflamatorii de tipul IL1- α si -β, TNF-α, dar şi a IL6 sintetizate şi secretate de celulele mielomatoase cu rol bine cunoscut în amorsarea procesului de rezorbţie osoasă; sistemul RANK- RANK ligand (RANK-L, ODF, OPG-ligand) – osteoprotegerina ce constituie de fapt calea finală comună a tuturor tipurilor de osteoliză (malignă, în cadrul osteoporozei, în bolile reumatismale inflamatorii) atât la nivelul osteoclastelor (preosteoclaste, celule mature) – molecula RANK (receptor activator al factorului nuclear kB), osteoblastelor sau celulelor stromale – molecula RANK-L (factorul de diferenţiere al osteoclastelor-ODF, OPG Ligand – ligandul osteoprotegerinei) cât şi în ser – osteoprotegerina care se fixează pe RANK-L şi inhibă contactul RANK/RANK-L fiind un inhibitor fiziologic al acestui sistem (3, 4) Creşterea expresiei RANK-L (ODF) sub influenţa citokinelor (TNFα, IL1, IL11, IL17) conduce la recrutarea, maturarea şi activarea osteoclastelor şi în consecinţă apariţia osteolizei[4]. Sunt implicate şi citokine antiinflamatorii din familia TGFβ (TGFβ1 şi proteina morfogenică 2) cu efecte fibrotice la nivel osos. Efectul patologic este reprezentat de remodelarea scheletului[4].

Manifestările osoase sunt prezente la circa 90% din pacienţii cu MM sau mielom solitar[1,5]. Stadiile iniţiale se caracterizează prin osteopenie, fiind urmate de focare de osteoporoză sau chiar liză osoasă, fracturi patologice însoţite sau nu de manifestări neurologice. Durerea osoasă, mai ales vertebrală (75%); cifoza dorsală cu scădere progresivă a taliei şi fracturi patologice, uneori inaugurale, sindromul reumatoid; sindromul de canal carpian sunt frecvente în tabloul clinic al pacientului cu MM, sciatica, parapareza şi paraplegia fiind complicaţiile neurologice cele mai redutabile ale bolii[4,5].

Evaluarea pacientului cu MM include determinări hematologice, biochimice, electroforeza şi imunelectroforeza proteinelor sangvine şi urinare, puncţie sternală cu evidenţierea plasmocitelor în procent caracteristic bolii. Alături de acestea se înscrie cuantificarea radiologică a leziunilor, scintigrafia, CT şi mai ales RMN, explorare cu sensibilitate înalta în demonstrarea afectării medulare.

Radiologic sunt evidenţiabile o serie de leziuni: iniţial aspect normal, 10%; osteoporoză difuză (20%, ca unică manifestare); liză osoasă, tasare vertebrală, fractură (80%); mielom osteocondensant (14%); plasmocitom osos solitar (2-10%); osteoscleroză – rar întâlnită.

Examenul RMN releva trei pattern-uri caracteristice, ce se coreleaza cu stadiul evolutiv al MM[5]:

Scanned with OKEN Scanner

- *pattern normal*, caracterizat prin intensitate înaltă a semnalului medular în secvenţa T_1 şi intermediară în T_2;
- *pattern focal*, prezintă pe un fundal aparent normal, leziuni nodulare de minimum 6 mm diametru, cu intensitate scăzută a semnalului pe imaginile în T_1 şi înaltă în T_2;
- *pattern difuz*, caracterizat prin scădere difuză a intensităţii în T_1 ce este echivalentă sau mai scazută comparativ cu semnalul discurilor intervertebrale.

Diagnosticul pozitiv al MM

Criteriile ACS (American Cancer Society) 1999 pentru stabilirea diagnosticului pozitiv de MM necesită prezenţa unui criteriu major în asociere cu unul minor sau prezenţa a trei criterii minore din urmatoarele[5]:

Criterii majore

- biopsie din leziune ce evidenţiază tumoră cu celule plasmocitare;
- mielogramă cu plasmocitoză> 30%;
- imunoglobulină monoclonală serică sau urinară cu valori semnificativ mai mari decât cele acceptate ca normale (IgG> 35g/l, IgA>20g/; respectiv paraproteina Bence Jones > 1 g/zi).

Criterii minore

- plasmocitoză medulară 10-30%;
- imunoglobulină monoclonală cu valori mai mici decit nivelul maxim;
- liză osoasă determinată de tumora mielomatoasă, evidenţiabilă radiologic, CT sau RMN;
- valoarea imunoglobulinelor nemonoclonale serice anormal de scazută.

Diagnosticul stadiului de boala se realizează în conformitate cu criteriile ACS 1999 revizuite[5].

Stadiul I corespunde unui mic numar de celule mielomatoase, fiind caracterizat prin:

- nivel scăzut al hemoglobinei serice (< 10 g%);
- calcemie normală;
- radiografie normală sau prezenţa unei arii de liză osoasă;
- imunoglobulină monoclonală crescută în titruri moderate: IgG= 50 g/l; IgA = 30 g/l; lanţuri uşoare în urină = 4g/24 ore;

Stadiul II, corespunde unui număr mediu de celule mielomatoase, iar valorile celor 4 parametrii sunt intermediare.

Stadiul III corespunde unei mase tumorale mari, fiind caracterizat prin:

- hemoglobină scazută semnificativ < 8g%;
- hipercalcemie > 12 mg%;

Scanned with OKEN Scanner

- creşterea nivelului imunoglobulinei monoclonale (IgG>70g/l; IgA> 50g/l; proteina Bence Jones > 12 g/zi);
- mai mult de trei arii de liză osoasă mielomatoasă evidenţiabile radiologic;

Cele trei stadii ale MM sunt subclasificate în formele:

A – funcţie renală normală;

B – insuficienţă renală (creatinină serică > 2 mg%).

Tratamentul MM presupune un abord multidisciplinar (specialistul hematolog sau oncolog; reumatolog; ortoped) funcţie de spectrul manifestărilor bolii. *Chimioterapia* sistemică de durata recurge la o serie de protocoale standardizate ce asociază ciclofosfamidă, melfalan şi prednison; ciclofosfamidă, melfalan, vincristină, BCNU şi prednison[2,3]. Ortopedul intervine în cazul fracturilor pe os patologic, prin realizarea osteosintezei sau în caz de compresiune medulară cu complicaţii neurologice practicând decomprimare cu stabilizarea segmentului vertebral afectat[3].

Analgezicele, chirurgia şi radioterapia au efecte paliative la pacienţi cu complicaţii osoase ale MM, fără a încetini pierderea osoasă progresivă. Chimioterapia poate reduce mărimea tumorii, însă are impact modest asupra bolii osoase. Bifosfonaţii, antiresorbtive puternice, utilizaţi în tratmentul bolilor osoase cu rezorbţie crescută ca osteoliza malignă, osteoporoza şi boala Paget sunt eficienţi şi în terapia leziunilor osoase în MM unde acţionează prin inhibarea activităţii osteoclastelor şi inducerea apoptozei celulare prevenind astfel distrucţia osoasă[2,7]. Numeroasre studii relevă potenţialul aminobifosfonaţilor ca agenţi antimielomatoşi; pamidronatul administrat intravenos lunar (90 mg/perfuzie, cu administrare in 2-4 ore) ar putea reduce complicaţiile scheletice[2,3,6,7]. Potenţial imbunătăţit prezintă acidul zolendronic, bifosfonat de a treia generaţie ce conţine nitrogen, care dovedeşte efecte anti-rezorbtive osoase (inhibarea marcată şi susţinută a markerilor rezorbţiei osoase), dar şi discrete efecte anti-mielomatoase prin inhibarea enzimelor căii mevalonat[2,3]. Datorită însa lipsei de efect supresiv pe măduva osoasa, bifosfonaţii se administrează ca terapie asociată terapiei citotoxice[2].

Bibliografie selectivă

1. Beaudreuil J, Orcel P. Bone hyperresorption in multiple myeloma. Presse Med 2000; 29 (9): 492-7.

2. Berenson JR. Myeloma--the therapeutic challenge. Med Klin 2000; 95; suppl 2: 19-21.

3. Berenson JR. Advances in the biology and treatment of myeloma bone disease. Semin Oncol 2002; 6 suppl 17: 11-6.

4. Gravallese EM et al. The role of TNF-receptor family members and other TRAF-dependent receptors in bone resorption. Arthritis Res 2001; 3 (1): 6-12.

5. Heck WL. Arthritis associated with hematological disorders, storage diseases, disorders of lipid metabolism and dysproteinemias. În WJ Koopman. Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology. 13th ed, 1997: 1697-1719.

6. Sakalova A. Bone changes in multiple myeloma—current etiopathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. Vnitr Lek 2002; 48 (7): 642-8.

7. Shipman CM. Bisphosphonates--mechanisms of action in multiple myeloma. Acta Oncol 2000; 39 (7): 829-35.

Scanned with OKEN Scanner

31 OSTEONECROZA ASEPTICA DE CAP FEMURAL DE ETIOLOGIE RARA

Codrina Ancuţa, Rodica Chiriac

Pacientul CP, 42 ani, funcţionar public se internează în clinica reumatologie pentru:

- durere cu caracter permanent localizată la nivelul articulaţiei coxo-femurale stangi (accentuată de mişcare, dar şi nocturn);
- toleranţă scăzută la ortostatism;
- limitarea perimetrului de mers;;
- poliartralgii cu caracter inflamator la nivelul articulaţiilor mici ale mâinilor bilateral;
- astenie, fatigabilitate, inapetenţă.

Antecedente heredo-colaterale – nesemnificative.

Antecedente personale patologice – nesemnificative.

Istoricul bolii:

Suferinţa articulară a debutat brutal în urmă cu 4 luni la nivelul articulaţiei coxo-femurale drepte prin durere spontană ce se accentuează la mers dar şi nocturn şi limitează rapid mişcarea în articulaţie. Se internează în serviciul de chirurgie ortopedică unde, în urma bilanţului clinic, paraclinic (sindrom inflamator, infecţios) şi radiologic negativ se stabileşte diagnosticul de coxopatie de etiologie neprecizată. Bolnavul răspunde parţial la terapia cu AINS iniţiată, îşi continuă activitatea în condiţiile agravării simptomatologiei algice şi a deteriorării funcţionale. În prezent se internează cu simptomatologia menţionată în vederea reevaluării clinico-biologice şi a conduitei terapeutice.

Examenul general pe aparate si sisteme relevă un pacient afebril, normotensiv (130/80mmHg), fără alte modificari.

Examenul aparatului locomotor evidenţiază:

Subiectiv

- durere spontană la nivel inghinal şi fesier drept, cu iradiere nesistematizată pe faţa anterioară a coapsei pâna la genunchi; limitarea perimetrului de mers; redoare articulară;
- poliartralgii cu caracter inflamator la nivelul articulaţiilor mici ale mâinilor bilateral.

Obiectiv

- mers şchiopătat, antalgic; perimetru de mers limitat, distanţa talon-talon = 70 cm, asimetrică pe dreapta;
- hipotrofie şi hipotonie muşchi mijlociu fesier şi cvadriceps drept;
- semnul Trendelenburg (exprimă insuficienţa mijlociului fesier, principalul stabilizator al şoldului) pozitiv;
- reducerea mobilităţii pe ultimele grade pe toate direcţiile de mişcare, în special pentru rotaţii (internă, externă), abducţie şi adducţie.

Explorarea paraclinică reţine un sindrom de inflamaţie mediu (VSH 26 mm/h; CRP absent); discretă anemie feriprivă; probe hepatice modificate (creşterea de peste două ori limita superioară a valorilor transaminazelor serice TGP, TGO; creşterea nivelului fosfatazei alcaline serice; markeri virali – absenţa Ag HBs; prezenţa anticorpilor anti –virus hepatitic C); bilanţul renal, pulmonar, cardiac este în limite normale.

Radiografia de bazin pentru coxo-femurale pune în evidenţă discretă osteoporoză difuză la nivelul capului femural drept, cu păstrarea spaţiului articular, fără alte modificări.

La această etapă se ridică o serie de ipoteze de diagnostic, ale căror argumente pro- şi contra vor fi analizate şi interpretate în contextul cazului.

I. Şold dureros

Coxartroză primitivă cu debut precoce are ca argumente pro: clinic, sindromul algo-funcţional coxo-femural (şold dureros, cu limitarea parţială şi dureroasă a amplitudinii de mişcare în toate planurile); biologic – negativitatea parametrilor sindromului inflamator; absenţa modificărilor metabolice (lipidic, glucidic; proteic; hiperuricemie). Argumente contra diagnosticului sunt apariţia brutală a simptomatologiei şi absenţa modificărilor radiologice caracteristice (pensarea segmentară a interliniului articular; prezenţa de osteofite).

Coxita reumatismală inflamatorie are ca argumente pro durerea coxo-femurală cu caracter inflamator, nocturnă; limitarea dureroasă a amplitudinii de mişcare pe toate direcţiile de mişcare; absenţa modificărilor examenelor paraclinice. Argumente contra afectării inflamatorii sunt absenţa modificărilor radiologice carateristice (pensare liniară a spaţiului articular; eroziuni osoase) şi normalitatea parametrilor sindromului inflamator şi imun.

Osteonecroza aseptică de cap femural. Argumente pro sunt durerea de tip inflamator, nocturnă, cu apariţie brutală, însoţită de limitarea antalgică a mobilităţii articulare şi limitarea perimetrului de mers şi explorarea biologică normală. Examenul radiologic ce evidenţiază doar imagine de osteoporoză difuză a capului

Scanned with OKEN Scanner

femural trebuie completată cu explorare specifică, preferențial RMN, pentru diagnosticarea leziunii de osteonecroză.

Periartrita coxo-femurală este susținută de existența unui șold dureros cu limitare antalgică a mobilității articulare în prezența unei biologii normale; absența declanșării durerii la mișcarea de abducție contrariată a șoldului, ce este caracteristică periartritei coxo-femurale ca și absența vizualizării calcificării tendinoase sau capsulare tipice la examenul radiologic sunt elemente negative pentru confirmarea diagnosticului.

II. Durere proiectată

Lombosciatica – absența rahialgiilor lombare cu iradiere tipică radiculară (L5, S1), absența sindromului vertebral și radicular îndepartează supoziția de diagnostic chiar și în lipsa explorării radiologice a coloanei.

Nevralgia de crural poate fi adesea confundată cu o suferință a articulației coxo-femurale; absența sindromului vertebral (nu există tulburări de statică și dinamică vertebrală) și radicular (manevre elongație crural negative; absența tulburărilor de sensibilitate, reflexe, forță musculară) însă nesusținând afectarea nervului crural.

Se impune realizarea unei explorari imagistice fiabile, capabilă să evidențieze leziuni osoase, sinoviale sau articulare incipiente, recurgând la dubla explorare CT și RMN.

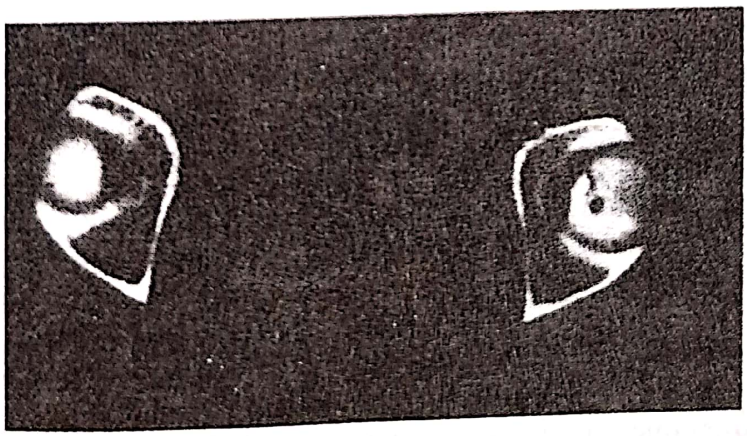


Fig. 31.1. Imagine CT (descriere în text).

Examenul CT (fig. 31.1.) relevă modificări caracteristice cu bulversarea structurii CF bilateral, mai evidente pe stânga.

Examenul RMN relevă bandă de hiposemnal în secvențele T_1 și T_2, cu concavitatea în sus, ce unește ambele margini ale capului femural - modificări caracteristice osteonecrozei aseptice de cap femural stadiul II.

Scanned with OKEN Scanner

Coroborând examenul clinic (sindrom algo-funcţional cu caracter permanent şi debut brutal la nivelul articulatiei coxo-femurale drepte şi limitarea parţială rapidă a mobilităţii articulare şi a perimetrului de mers) cu explorarea paraclinică biologică (absenţa sindromului de inflamaţie şi a sindromului imun) şi cea imagistică (examen radiologic - demineralizare difuză a articulaţiei coxo-femurale; examen RMN modificări tipice pentru stadiul II de osteonecroză aseptică de cap femural) se stabileşte ca diagnostic pozitiv al afecţiunii – osteonecroză aseptică de cap femural stadiul II, urmând a stabili etiologia sa.

Reţinem din antecedente, istoricul bolii şi explorarea paraclinică ca factor etiologic posibil doar prezenţa infectiei cronice cu virusul hepatitei C (documentată prin prezenţa de anticorpi anti HCV) şi prezenţa crioglobulinelor, ceea ce orientează spre etiologia bolii ţinând cont ca între factorii cauzali posibili ai osteonecrozei aseptice se situează hepatita virala tip C şi criglobulinemia cu care aceasta se asociază frecvent.

Consultul ortopedic efectuat la momentul actual indică oportunitatea forajului biopsic şi decompresiv ca atitudine terapeutică chirurgicală.

Se decide efectuarea intervenţiei chirurgicale, administrarea concomitentă a unei terapii simptomatice (AINS COX2 specific de tipul coxibilor – rofecoxib sau celecoxib în doză de întreţinere) şi eventual a unei terapii de remineralizare osoasa (bifosfonaţi de tipul alendronat sodic). Concomitent se impune realizarea descărcării membrului inferior afectat, realizată prin reducerea ortostatismului şi mersului prelungit.

Discuţii

Traumatismul, alcoolismul, dislipidemia, hiperuricemia, bolile cu determinism imun (vasculite, crioglobulinemie, conectivite – lupus eritematos sistemic - LES, sindrom antifosfolipidic), infecţiile virale (cu virus hepatitic B, C, HIV, citomegalovirus), sarcina, hemoglobinopatiile (siclemia, talasemia), corticoterapia, neoplasmele, tezaurismozele (boala Gaucher) sunt doar câteva din cauzele ce pot determina prin variate mecanisme suferinţă vasculară cu ischemie şi necroză consecutivă a zonei adiacente a capului femural şi afectare secundară şi tardivă, în evoluţie, a articulaţiei coxo-femurale[1].

Infecţia cu HCV este adesea asociată cu o mare varietate de manifestări extrahepatice, majoritatea situându-se în domeniul reumatologiei şi incluzând artralgii, mialgii, artrite, sindrom sicca, formare de autoanticorpi şi, nu în ultimul rând, crioglobulinemie mixtă şi sindromul HCV-vasculită crioglobulinemică asociată[2]. Este importantă remarca prezenţei unui titru ridicat de crioglobuline mixte frecvent întâlnit la pacienţi cu infecţie HCV, la circa 40-56% dintre aceşti pacienti[2]. Majoritatea pacienţilor HCV pozitivi cu crioglobulinemie nu prezintă vasculită şi sunt adesea asimptomatici sau au simptome nespecifice de tipul artralgiilor, fatigabilităţii sau sunt cauza osteonecrozei aseptice[1,2]. În astfel de cazuri crioglobulinele sunt de tip III, în titru scăzut, prezenţa lor corelându-se cu durata infecţiei comparativ cu crioglobulinele ce apar la pacienţi cu vasculită – tip

II, în titru înalt[2]. Terapia osteonecrozei aseptice de cap femural întâlnită la pacienţi cu crioglobulinemie şi infecţie cronică cu HCV (bine documentată) constituie şi în prezent o provocare pentru medic, tratamentul patogenic ce vizează eliminarea virală (interferon-α; ribavirin) fiind soluţia optimă ce conduce la dispariţia manifestarilor clinico-biologice legate de prezenţa crioglobulinelor[2]. Însă terapia antivirală nu este suficientă ci trebuie asociată cu terapia adecvată osteonecrozei.

Asimptomatică în stadiile iniţiale, osteonecroza aseptică de cap femural (ONACF) determină un sindrom algo-funcţional la nivelul articulaţiei coxo-femurale (durere, redoare articulară, limitarea perimetrului de mers) cu repercusiuni asupra staticii şi mersului, în etape evolutive avansate.

Aspectul radiologic este cu atât mai complex cu cât stadiul evolutiv este mai avansat, fiind incapabil să evidenţieze modificări la debutul bolii. Clasificarea clinico-radiologică şi functională Ficat şi Arlet este în prezent acceptată pentru cuantificarea stadiului de osteonecroză; stadiul II, intermediar, relevă decalcificare radiologică difuză sau localizată în insule sau în arc liniar cu concavitate superioară, realizând aspect geodic, polichistic; uneori apare imaginea în coajă de ou, fără modificări ale cotilului sau interliniului articular.

Scintigrafia osoasă trifazică cu Tc99m metilendifosfonat permite stabilirea precoce a diagnosticului, înregistrând defect de captare circumscris ce persistă şi după apariţia modificărilor radiologice, pentru ca tardiv să evidenţieze hipercaptare ce traduce reosificarea şi revascularizarea zonei. Nu reuşeste însă să orienteze cu acurateţe asupra sediului şi mărimii modificărilor osoase. A fost demonstrată utilitatea asocierii scintigrafiei cu măsurarea presiunii intramedulare şi saturarea în oxigen a sângelui osos precum şi a forajului biopsic cervico-cefalic.

RMN este metoda imagistică cea mai sensibilă şi specifică atât pentru diagnosticul de ONACF, mai ales în fazele iniţiale, determinând sediul şi mărimea leziunii, cât şi pentru cuantificarea rezultatelor terapiei ce recurge la foraj decompresiv. Banda de hiposemnal în T_1 şi T_2 cu concavitate în sus, ce se întinde de la o corticală la alta pe secţiune frontală este caracteristică; sunt evidenţiabile şi alte modificări de tipul hiposemnalului în T_1 şi hipersemnalului în T_2. Lichidul sinovial intracapsular este demonstrat de hipersemnal net în jurul colului în T_2.

CT şi CT cu reconstrucţie multiplanară este de asemenea utilă în localizarea leziunii şi întinderea sa în fazele intermediare şi avansate de boală. Arteriografia supraselectivă prin cateterism al arterei osoase circumflexe posterioare, flebografia pertrohanteriană, termometria osoasă şi oximetria, SPECT sunt explorări utile în faza preradiologică.

Tratamentul fazei II poate angaja forajul biopsic şi decompresiv ce permite întreruperea cercului vicios patogenic iniţiat de hiperpresiunea intramedulară,

Scanned with OKEN Scanner

realizând relaxare vasculară şi canalară, analgezie, şi promovând revascularizaţia prin acţiunea vascularizantă a forajului, neovasculogeneza în canalul de foraj, decompresie tisulară, restabilirea microcirculaţiei, etc.

Bibliografie selectivă

1. Jones JP. Osteonecrosis. În Koopman WJ (ed.). Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology. 13th ed. 1997: 1923-45.
2. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Hepatitis C virus infection and vasculitis: implication of antiviral and immunosuppressive therapies. Arthritis Rheum 2002; 46, 3: 585-98.

Scanned with OKEN Scanner

32 LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC CU MANIFESTARI ARTICULARE SI NEUROPSIHICE SINDROM ANTIFOSFOLOPIDIC SECUNDAR

Codrina Ancuţa, Adriana Ciornohuz, Rodica Chiriac

Pacientul C.C. 35 ani, sex masculin, din Iaşi se internează în luna 10. 2001 în clinica reumatologie

Motivele internarii au fost:

- poliartralgii cu caracter inflamator şi tumefacţii ce afectează bilateral şi simetric articulaţiile mici ale mâinilor;
- sindrom febril prelungit (38.5-39.5 grade Celsius);
- astenie, inapetenţă, scădere ponderală marcată;
- tulburare de comportament cu instalare recentă.

Antecedentele heredo-colaterale si patologice personale: nesemnificative.

Nefumator, consum ocazional de alcool.

Istoricul bolii

05.1997 - internare în clinica medicală pentru un sindrom inflamator poliarticular tip reumatoid (bilateral, simetric, afectând articulaţiile mici ale mâinilor) ce evoluează pe fondul unui sindrom febril prelungit, adenopatie generalizată, scădere ponderală şi astenie. Este explorat – sindrom inflamator prezent; radiografie toracică (normală); radiografie mâini (normală); puncţie sternală (normală); biopsie ganglionară axilară (inflamaţie nespecifică) şi se stabileşte diagnosticul de *sindrom Reiter* pentru care se indică tratament simptomatic cu AINS.

05.1997 – internare în clinica de reumatologie pentru un sindrom inflamator poliarticular de tip reumatoid febril. Explorarea paraclinică relevă un sindrom biologic de inflamaţie şi un sindrom imunologic (teste pentru factorul reumatoid pozitive), fără a evidenţia modificări caracteristice pe radiografia de mâini şi bazin. Diagnosticul pozitiv este cel de *Poliartrită reumatoidă seropozitivă la debut* şi se iniţiază schemă terapeutică ce cuprinde antimalaric de sinteza (hidroxiclorochin), 200 mg/zi asociat corticoterapiei în doză de 15 mg/zi. Pacientul nu continuă terapia în ambulator.

8.2001- internare în clinica medicală cu un nou episod de acutizare a simptomatologiei -poliartralgii cu caracter inflamator ce afectează articulaţiile mici; febra (39.5^0 C); scădere ponderală (20 kg/3 luni) şi astenie la care asociază o simptomatologie neuropsihică cu debut recent caracterizată de un comportament

Scanned with OKEN Scanner

agresiv, delir de persecuţie şi religios, dezinhibiţie. Biologic se evidenţiază un sindrom inflamator important (VSH 100 mm/h; fibrinogen 600 mg%). Examenul pshiatric concluzionează asupra diagnosticului de *Psihopatie cu substrat organic. Tulburare majoră de comportament,* tratamentul fiind cel specific bolii, fără ameliorare semnificativă a simptomatologiei.

10.2001 - internare în clinica reumatologie cu agravarea simptomatologiei menţionate anterior, în vederea evaluarii clinico-biologice şi a conduitei terapeutice adecvate.

Examenul clinic general pe aparate şi sisteme relevă un pacient febril (39^0), palid, caşectic, cu adenopatie generalizată, fără alte modificări clinice.

Examenul aparatului locomotor reţine poliartralgii cu caracter inflamator ce afectează articulaţiile mici ale mâinii şi piciorului, bilateral şi simetric precum şi tumefacţie la nivelul pumnilor bilateral (artrită).

Explorarea paraclinică minimă efectuată evidenţiază urmatoarele: prezenţa unui sindrom inflamator sever (VSH 120mm/h, fibrinogen 620mg%; reţinem absenţa proteinei C reactive) însoţit de anemie hipocromă, normocitară, aregenerativă. Bilanţul hematologic pentru testele restante, hepatic, renal, pulmonar, cardiac nu relevă modificări. Examenul radiologic (mâini, bazin pentru vizualizarea articulaţiilor sacroiliace) este normal.

Examenul neurologic evidenţiază tulburare de comportament de tip frontal, fără a semnala alte anomalii.

La etapa actuală se ridică mai multe ipoteze de diagnostic, ţinând cont că ne aflam în faţa unui bărbat tânar care prezintă febră, psihopatie şi afectare poliarticulară:

- Tumoră de lob frontal
- LES cu manifestări neuropsihice şi articulare
- Vasculită autoimună
- Vasculită în cadrul infecţiilor virale
- Sarcoidoză
- Boală Behşet

Argumentele pro- şi contra acestor ipoteze de diagnostic sunt următoarele:

1.pentru *tumora de lob frontal* pledează tabloul clinic cu tulburare de comportament ce semnalează afectare de lob frontal, febra şi sindromul algo-funcţional inflamator tip reumatoid cu impact pe articulaţiile mici ale membrelor putând fi etichetate drept sindrom paraneoplazic. CT cerebral este normal ceea ce exclude posibilitatea unui formaţiuni compresive de lob frontal şi sugerează interpretarea simptomatologiei în alt context.

2. diagnosticul de *LES* este susţinut de evoluţia lungă (circa 5 ani), relativ blândă în absenţa terapiei manifestarilor articulare; poliartrita afectează bilateral şi simetric articulaţiile mici, este nedeformantă, neeroziva, însoţită de simptome generale de tipul febrei, caşexiei, dar şi de afectare neuropsihică ce apare la un

Scanned with OKEN Scanner

pacient de sex masculin. Lipseşte afectarea cutanată, renală, seroasă, precum şi o explorare imunologică complexă care să certifice diagnosticul.

3. *vasculita* este sugerată de simptomatologia articulară asociată celei neuropsihice în context febril: granulomatoza Wegener se înscrie în tabloul clinic însa nu există afectare renală şi respiratorie; diagnosticul de panarterită nodoasă necesită şi afectare renală, iar supravieţuirea la 5 ani de evoluţie este mică, sub 10% în absenţa tratamentului specific; vasculitele localizate ale SNC explică psihopatia în context febril, nu însă şi sindromul articular.

4. v*asculitele din infecţiile virale* - infecţiile virale cu virusul hepatitei B, C sau cu parvovirusul 19 sunt frecvent responsabile de leziuni de tip vasculitic cu posibilă afectare a SNC, însă cazul de faţă nu prezintă alterarea probelor hepatice, iar markerii virali sunt absenţi.

5. *boala Behşet* – se încadrează în tabloul clinic afectarea articulară şi a SNC însă criteriul major al bolii, aftoza orificială (bucală şi genitală) este absent, ceea ce nu permite menţinerea acestui diagnostic.

6. *sarcoidoza* se caracterizează prin afectare articulară şi a SNC, radiografia pulmonară evidenţiind însă modificări ganglionare şi/sau parenchimatoase specifice. În cazul de faţă atât radiografia pulmonară cât şi cea de mâini sunt normale.

Pentru confirmarea diagnosticului de boală sunt necesare o serie de explorări suplimentare dintre care cele imunologice sunt cele mai importante.

Explorarea imunologică a evidenţiat următoarele: prezenţa anticorpilor antinucleari (ANA) în titru crescut de 1/320; pozitivitatea anticorpilor anti-ADN dublu catenar la valori crescute de 336 UI/l (valori normale <40UI/l); prezenţa celulelor lupice; negativitatea testelor Latex şi Waaler –Rose ce desemnează factorul reumatoid; nivel scăzut al complementului total (CH50) dar şi al fracţiunilor sale C_3 şi C_4; absenţa crioglobulinelor; absenţa anticorpilor pANCA şi cANCA (determinare ELISA); prezenţa anticorpilor anti-cardiolipinici la o valoare de 2 UI/l (valoare normală <1.5 UI/l).

Coroborarea datelor examenului clinic şi cele istorice cu explorarea paraclinică permite stabilirea diagnosticului pozitiv de Lupus eritematos sistemic cu manifestări articulare şi neuropsihice. Sindrom antifosfolipidic secundar.

Reluând, argumentele în favoarea acestui diagnostic pozitiv au fost: febra prelungită; adenopatia; poliartrita neerozivă; alopecia; psihopatia; pozitivitatea ANA; pozitivitatea anticorpilor anti-ADNdc; pozitivitatea anticorpilor anti-cardiolipinici.

S-a instituit *pulse-terapie* cu 1 g/zi metilprednisolon care a condus la accentuarea imediată a simptomatologiei psihice necesitând intervenţia medicului psihiatru, motiv pentru care s-a recurs la următoarea schemă terapeutică: ciclofosfamida, administrată în pulse-terapie lunară în doză de 1g/lună asociată cu azatioprina în doză de 100mg/zi şi terapie simptomatică cu AINS în doză de întreţinere.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţia a fost nefavorabilă iniţial (prima lună), fiind marcată de o serie de complicaţii datorate bolii de bază şi anume:

Exacerbarea psihopatiei, ce a necesitat administrarea concomitentă a medicaţiei antipsihotice majore de tipul Haloperidol - 30 pic/zi; Romparkin - 2cp/zi; Diazepam 1cp/zi; Plegomazin - 3cp/zi; ameliorarea a fost lenta sub tratamentul imunosupresiv.

Sindrom de condensare pulmonară segmentară, afectând lobul pulmonar inferior drept ce a ridicat o serie de probleme diagnostice: prezenţa unei *pneumonii bacteriene* (nivelul CRP a rămas negativ, iar numărul de leucocite normal, ceea ce a exclus ipoteza de diagnostic); *pneumonita lupică* – diagnostic foarte probabil în contextul unei boli severe, cu răspuns parţial favorabil la momentul respectiv la terapia imunosupresoare în dublă asociere corect administrată; *infarctul pulmonar* – ipoteză de diagnostic posibilă ca şi complicaţie în cadrul sindromului antifosfolipidic secundar, clinic compatibilă şi susţinută de apariţia în evoluţie a junghiului toracic însoţit de spută hemoptoică. S-a asociat terapiei imunosupresoare antibioterapie de protecţie (Augmentin 2 gr/zi), cu regresia clinică şi radiologică a fenomenelor.

Apariţia unui *edem masiv, ce lasă godeu localizat la nivelul membrelor inferioare şi a peretelui abdominal în etajul inferior* a cărui etiologie a ridicat de asemenea probleme de diagnostic*: edem renal,* nesusţinut însă de normalitatea bilanţului renal şi absenţa proteinuriei, în prezenţa unui titru crescut de autoanticorpi anti-ADN dc consideraţi caracteristici pentru afectarea renală şi evoluţia acesteia; *edem cardiac,* dar jugularele erau normale, ficatul normal şi cordul normal echocardiografic*; edem limfatic,* însă caracteristicile edemului şi absenţa semnelor de compresiune pelvină şi retroperitoneală exclud ipoteza; *edem venos,* ipoteză avansată datorită posibilităţii apariţiei unei tromboze de venă cavă inferioară în cadrul sindromului antifosfolipidic. Pentru confirmarea diagnosticului complicaţiei se impune realizarea cavografiei şi a echo-Doppler vascular, însă starea pacientului (agitat, necompliant) nu permite realizarea investigaţiilor. Se administrează heparină fracţionată cu regresia edemului.

Apariţia unui sindrom poliuro (diureza 5l/zi) – polidipsic într-o etapă în care edemul diminuă, însă persistă sindromul posttrombotic, pacientul este afebril, dar prezintă rash malar şi leziuni maculo-papuloase generalizate; este suspicionat un sindrom de secreţie inadecvată de ADH prin afectare hipotalamică cunoscut ca posibil la pacientul lupic, dar densitatea urinară normală exclude aceasta afectare; psihopatia explică polidipsia voluntară. Ca tratament se administrează ciclofosfamida, pulse-terapie lunară, asociat cu azatioprina, antimalaric de sinteză (introducere în schemă justificată de potenţialul acestora de a influenţa leziunea cutanată în cadrul LES) şi Aspirina, în doză antiagregantă. Nu se administrează corticoterapie şi anticoagulante, fiind contraindicate de psihopatia lupică.

Perioada 01.2002-10.2002 este favorabilă, caracterizată de ameliorare clinică şi biologică, în special a sindromului inflamator şi imunologic.

Scanned with OKEN Scanner

În perioada imediat urmatoare (10.2002 – 12.2002) întrerupe din proprie inițiativă tratamentul ceea ce are ca rezultat exacerbarea simptomatologiei și bulversarea biologică (prezența unui sindrom inflamator sever și creșterea în dinamică a titrului Ac anti-ADN dc la 254 UI/l).

Prognosticul bolii, atât cel *ad vitam* cât și *ad laborem*, în directă legatură și cu particularitățile cazului, este infaust datorită existenței manifestărilor neuropsihice ce nu au răspuns la corticoterapie ci din contra s-au accentuat, dar care au răspuns parțial la terapia cu imunosupresoare, cu recăderi în perioadele de întrerupere a tratamentului; datorită persistenței unui titru crescut de anticorpi anti-AND dublu catenar a căror relație cu afectarea renală este recunoscută, dar care până la momentul actual nu s-au manifestat în cazul de față; datorită asocierii sindromului antifosfolipidic care deja a prezentat manifestări trombotice ce pot reapărea oricând pe parcursul evoluției bolii; datorită non-complianței pacientului dar și a statusului socio-economic și a nivelului precar de instrucție al acestuia.

În cazul de față s-a realizat o eroare de diagnostic ale cărei cauze sunt multiple și anume: prezența inițială a unui tablou clinic incomplet, înșelător, cu absența manifestărilor cutanate specifice; apariția bolii la sexul masculin, deși boala afectează în proporție de 90% sexul feminin; absența inițială a anticorpilor antinucleari și pozitivitatea testelor Latex și Waaler-Rose pentru factorul reumatoid; inaccesibilitatea altor investigații imunologice la data diagnosticării.

Impactul erorii dc diagnostic asupra prognosticului a fost minim ținând cont că schema terapeutică inițială cu antimalaric de sinteză asociat corticoterapiei este eficientă și în anumite forme de LES. Complianța redusă a pacientului a constituit însă un impact major pentru prognosticul afecțiunii.

Discuții

Manifestările neuropsihice sunt prezente la circa 50% dintre pacienții cu LES, putând apare oricând în cursul evoluției bolii (cel mai frecvent în primii 3 ani), constituind una dintre manifestările severe și complexe ale lupusului (cu un spectru clinic ce variază dc la implicare subclinică la boala severă) și reunind manifestări neurologice și psihice[3].

Manifestările neuropshice cuprind simptome difuze psihice, simptome neurologice focale și afectarea sistemului nervos periferic.

Manifestările neurologice. Convulsiile generalizate, cefaleea severă, adesea cu caracter migrenos, mielopatie transversă, neuropatiile periferice (senzitive, motorii sau mixte), afectarea de nervi cranieni (pareza facial, ptoza, diplopia, nevrita optică, etc), accidentele vasculare cerebrale, meningita acută limfocitară coreea, pseudotumor cerebri, tulburările de comportament, statusul acut confuzional și disfuncții cognitive reprezintă spectrul manifestărilor neurologice posibile la un pacient cu boala lupică.

Manifestările neurologice sunt apanajul leziunilor vasculare (prin complexe imune; prin vasculopatie ocluzivă, ca rezultat al activării celulei endoteliale indusă de citokine și al activării complementului, cu producere de microinfarcte corticale

Scanned with OKEN Scanner

şi subcorticale,; endarterita obliterantă cu proliferare miointimală; tromboze micro- şi macrovasculare induse de anticorpi antifosfolipidici) în special atingerile focale, dar nu în mai mică măsură sunt rezultatul prezenţei de autoanticorpi anti-membrană neuronală (50% cazuri), anticorpilor limfocitotoxici ce au valenţe de a reacţiona încrucişat cu celula neuronală ca urmare a similarităţii existente între membrana neuronală şi cea a limfocitului sau anticorpilor anti-cardiolipină[1,3,6]. În stadii avansate ale bolii, manifestările cerebro-vasculare sunt determinate de ATS accelerată care este menţinută de turnoverul intravascular al complementului şi anticorpii antifosfolipidici[3].

Diagnosticul afectării cerebrale poate fi dificil diferenţierea făcându-se cu complicaţiile neurologice care se pot datora uremiei, HTA, toxicităţii medicamentoase sau infecţiei.

Manifestările psihice izolate sau în asociere cu manifestările neurologice cuprind:

- psihozele, caracterizate de pierderea contactului cu realitatea, mutism, catatonie, delir. Psihoza lupică se însoţeşte de prezenţa anticorpilor antiproteina P ribozomală, ceea ce permite diferenţierea de psihoza indusă de corticoterapie[6].
- sindromul psihonervos organic (*organic brain syndrome*), caracterizat de tulburări ale funcţiilor cognitive, de orientare, percepţie şi memorie, care poate îmbraca şi aspectul psihozei organice acute. Sechelele vasculitei lupice cu localizare cerebrală sau ale sindromului antifosfolipidic constituie *chronic organic brain syndrome*, manifestat prin demenţă de intensitate medie sau convulsii. Terapia nu recurge la administrarea corticoterapiei reputată de a induce atrofia corticală ci presupune suport emoţional, anticonvulsivante însoţite sau nu de administrarea de anticoagulante[6].
- în primul rând trebuie diferenţiate de manifestările psihice secundare unor tulburări metabolice, toxicităţii medicamentelor (în special de cele induse de corticoterapie) sau infecţiilor.

Cea mai frecventă tulburare în cadrul lupusului neuropsihic este disfuncţia cognitivă (50%) manifestată prin dificultate de gândire şi articulare a cuvintelor, confuzie, fatigabilitate şi tulburări de memorie, şi mediată citokinic[6]. Afectarea testelor cognitive precum şi demonstrarea hipoperfuziei în lobii temporal şi/sau frontal în cadrul explorării PET sau SPECT este bine documentată în prezent la astfel de pacienţi. Administrarea corticoterapiei nu se dovedeşte utilă în aceste cazuri la care s-a demonstrat superioritatea administrării antidepresivelor triciclice, a antimalaricelor de sinteză şi a inhibitorilor serotoninergici.

Diagnosticul tulburărilor psihice din LES este clinic şi paraclinic, fiind susţinut de o serie de explorări dintre care amintim examenul LCR (evidenţiază modificări nespecifice – creşterea proteinelor şi scăderea glucozei, dar şi scăderea nivelului complementului total CH50 şi a C4; niveluri crescute de complexe imune), EEG, aportul major fiind însă adus de CT şi mai ales de explorarea RMN (normale iniţial

Scanned with OKEN Scanner

sau prezentând zone de hemoragie sau infarcte şi edem periventricular, în stadii avansate fiind caracteristică atrofia corticală), angiograma în rezonanţă magnetică, explorările PET sau SPECT ce pot evidenţia zone de hipoperfuzie corelate cu defectul cognitiv, fiind capabile să deceleze implicarea subclinică a SNC în LES[3,5,6]. Recent, spectroscopia cu P^{31} în rezonanţă magnetică nucleară şi-a demonstrat superioritatea în detectarea şi cuantificarea leziunilor neuropsihice din LES[3,5,6].

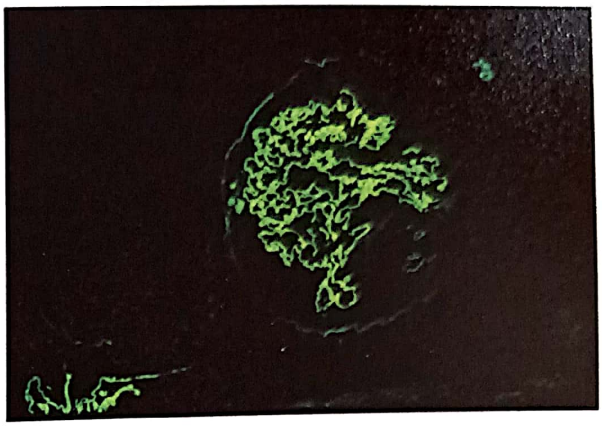
Tratamentul pacienţilor cu manifestări neuropsihice în cadrul LES este adesea dificil şi complex datorită multiplelor manifestări ce pot apărea; afectarea neuropsihică beneficiază de tratament cortizonic în asociere sau nu cu imunosupresoare[3,4]. Cefaleea severă atribuită LES, după ce în prealabil au fost excluse alte cauze, meningita aseptică limfocitară, convulsiile, accidentele vasculare cerebrale care nu au în etiologie sindromul antifosfolipidic, vasculita cerebrală beneficiază de corticoterapie în doze mari de 60-80 mg zilnic, individualizat asociate cu agenţi psihotropi sau antiepileptice. Dacă se exclude psihoza indusă cortizonic, psihoza lupica beneficiază de aportul corticoterapiei şi al agenţilor psihotropi.

Bibliografie selectivă

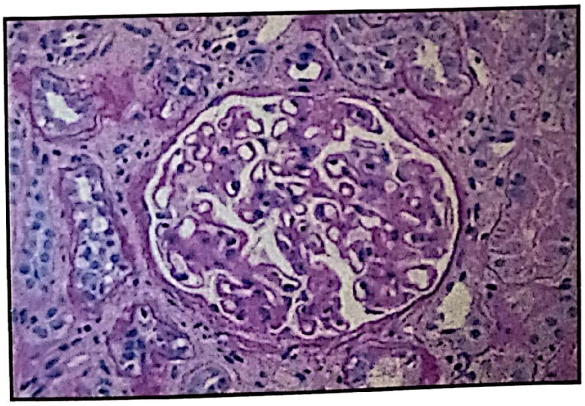
1. Van Dam AP. Diagnosis and pathogenesis of CNS lupus. Rheumatol Int 1991; 11 (1): 1-11.
2. Koseda-Dragan M et al. New diagnostic criteria for the neuropsychiatric form of systemic lupus erythematosus. Psychiatric Pol 2000; 34 (6): 993-1005.
3. Navarette MG, Brey BL. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. Cur Treat Options Neurol 2000; 2 (5): 437-85.
4. Stojanovich L et al. Neuropsychiatric lupus favourable response to low dose i.v. cyclophosphamide and prednisolone (pilot study). Lupus 2003; 12 (1): 3-7.
5. Wallace DJ, Metzger AL. Systemic lupus erythematosus: clinical aspects and treatment. În Koopman WJ. Arthritis and Allied Conditions – A textbook of rheumatology. 13th ed, 1997: 1319-1347.
6. Weiner SM, Peter HH. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. Part 1: clinical presentation and pathogenesis. Med klin 2002; 97 (12): 730-7.

Scanned with OKEN Scanner

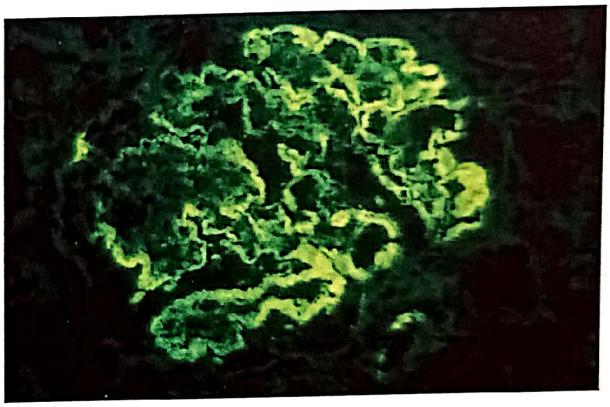
Caz 23. Fig. 23.2. Microscopie optică: proliferare extracapilară (semilune/ "crescents"), interesând 90% din glomeruli.



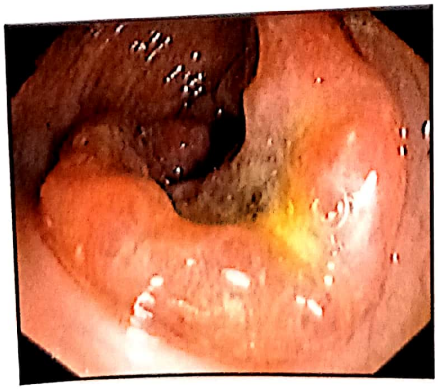
Caz 23. Fig. 23.3. Imunofluorescenţa evidenţiază depozite liniare de IgG de-a lungul membranei bazale glomerulare.



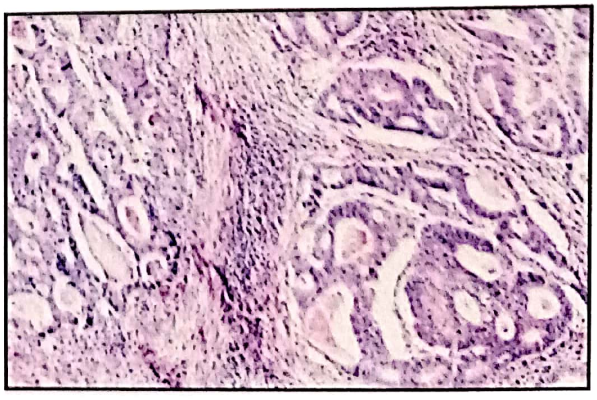
Caz 25. Fig. 25.1. Glomerulonefrită membranoasă la pacient cu sindrom nefrotic. Se remarcă îngroşarea importantă şi difuză a capilarelor glomerulare, datorită depozitelor de IgG. (Microscopie optică, coloraţie H&E).



Caz 25. Fig. 25.2. Glomerul cu depozite difuze granulare de imunoglobuline G de-a-lungul ghemului capilar la pacient cu glomerulonefrită membranoasă (microscopie cu imunofluorescenţă, cu utilizarea unui ser anti-IgG, mărire x 400).



Caz 26. Fig. 26.1 Adenocarcinom colon.

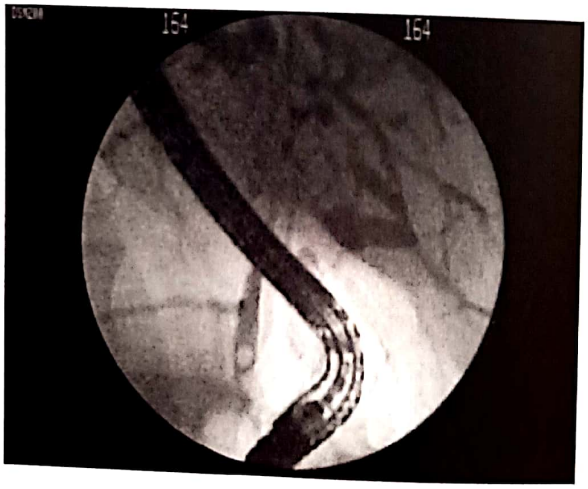


Caz 26. Fig. 26.2. Adenocarcinom moderat diferenţiat.

Scanned with OKEN Scanner

Caz 27. Fig. 27.1 Aspect endoscopic de cancer gastric ulcerat.

Caz 28. Fig. 28.1 Aspect endoscopic – papilă bombată cu orificiul întredeschis prin care nu curge bilă.



Caz 28. Fig. 28.2 Aspect colangiografic - calcul în porţiunea distală a coledocului.

Caz 28. Fig. 28.3. Sfincterotomie endoscopică cu balonaş.

Caz 28. Fig. 28.4. Aspect colangiografic - extragerea calculului.

Scanned with OKEN Scanner

Tipărit la SL&F IMPEX Iași
Bd. Carol nr. 3-5, Iași
Tel : 0766 390 661 ; *simonaslf@yahoo.com*

Scanned with OKEN Scanner